



Univerzitet u Novom Sadu
Prirodno-matematički fakultet
Departman za fiziku



Proračun aktivnosti ^{177}Lu pri terapiji u tumorskom tkivu

-master rad-

Mentor: Prof. dr Nataša Todorović

Student: Siniša Paspalj

Mentor: Doc. dr Siniša Stanković

Broj indeks: 167m/23

Novi Sad 2024.

Želio bih da se zahvalim svima koji su na određeni način doprinjeli izradi ovog rada, prvenstveno mentorici prof. dr Nataši Todorović i mentoru doc. dr Siniši Stankoviću, kao i Goranu Vuleti, šefu Odjeljenja medicinske fizike i zaštite od jonizujućeg zračenja Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, bez čije pomoći i savjeta proces izrade ovog rada ne bi bio moguć.

Sadržaj

1.Uvod.....	5
1.1.Interakcija zračenja sa materijom.....	5
1.2.Interakcija elektrona i pozitrona sa materijom.....	5
1.3.Interakcija X zraka sa materijom.....	7
1.3.1.Fotoelektrični efekat.....	7
1.3.2.Komptonovo rasijanje.....	8
1.3.3.Rejljevo rasijanje.....	9
1.3.4.Kreacija para.....	10
2.Biološki efekti jonizujućeg zračenja.....	11
2.1.Fizičke veličine u vezi sa jonizujućim zračenjem.....	11
2.2.Linearni energetska transfer (LET).....	12
2.3.Uticaj jonizujućeg zračenja na DNK.....	12
2.4. Klasifikacija bioloških efekata jonizujućeg zračenja.....	14
3.Nuklearna medicina.....	16
4.SPECT/CT.....	17
4.1.Gama kamera.....	17
4.1.1.Kolimator.....	18
4.1.2.Scintilacioni detektori.....	20
4.3.Kompjuterizovana tomografija.....	22
4.3.1.Nastanak slike.....	23
4.3.2.CT brojevi.....	24
4.4.Fantomi.....	25
4.5.SPECT.....	26
4.6.SPECT/CT.....	27
5.Luteciju ¹⁷⁷	28
5.1.Lutecijum ¹⁷⁶	28
5.2.Ciljana radioterapija.....	28
5.3.Radionuklidi u terapiji.....	29
5.4.Terapija Lutecijum ¹⁷⁷	31

5.4.1.Terapija DOTA-konjugovanim peptidima	31
5.4.2.Terapija PSMA.....	32
5.5.Proizvodnja Lutecijuma 177	32
5.5.1.Direktan način proizvodnje ¹⁷⁷ Lu	32
5.5.2.Indirektan način proizvodnje ¹⁷⁷ Lu.....	33
5.5.3.Priprema mete za iradijaciju	33
6.Metod rada	34
6.1. 3D slicer.....	34
6.2.Mjerenja na homogenom fantomu	35
6.3.Mjerenja na NEMA fantomu.....	36
7.Procjena doze za pacijente	40
7.1.Pacijent 1.....	40
7.2.Pacijent 2.....	43
7.3.Pacijent 3.....	45
7.4.Uporedni pregled rasporeda doze	47
8.Zaključak	48
9.Literatura	49

1.Uvod

1.1.Interakcija zračenja sa materijom

Zračenje predstavlja prostiranje energije kroz materiju i pri tome razlikujemo elektromagnetno zračenje (gama zraci, X zraci) i čestično zračenje (elektroni, pozitroni, protoni, alfa čestice). Jonizujuće zračenje izaziva jonizaciju materije kroz koju prolazi, bilo direktnim dejstvom ili indirektnim. Proces jonizacije se javlja kada se materiji preda dovoljna energija pri čemu dolazi do izbacivanja jednog ili više elektrona i tom prilikom nastaje pozitivan jon[19].

X zraci nastaju u karakterističnim deekcitacionim procesima, to jest, prelaskom elektrona sa jednog energetskog nivoa na drugi ili mogu nastati kao posljedica ubrzanog kretanja elektrona. Gama zraci, alfa, beta, protonske, neutronske i druge čestice nastaju kao posljedica nestabilnosti jezgara i predstavljaju produkt radioaktivnog raspada jezgara i zovu se radioaktivnim zračenjem.

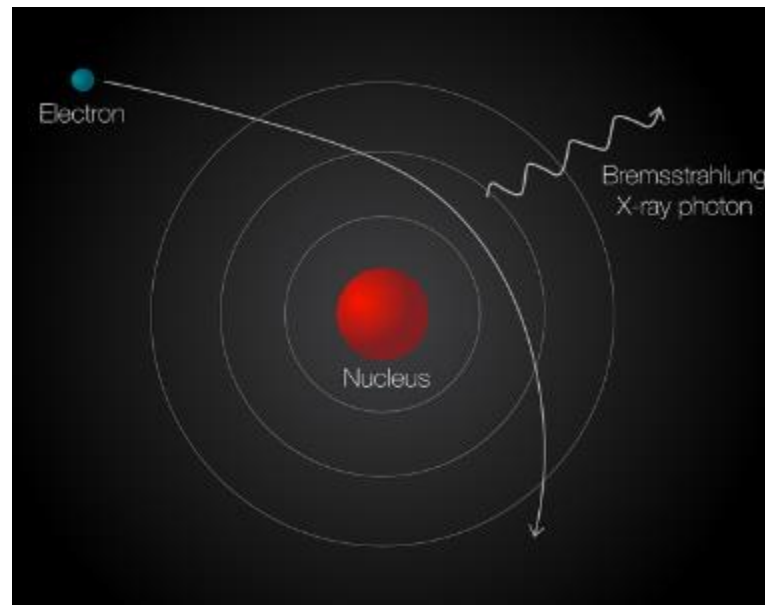
Kako jonizacija zahtijeva određenu energiju, teške naelektrisane čestice gube energiju veoma brzo, na kratkom rastojanju i njihov domet je malen. Elektroni i pozitroni imaju istu masu, njihova putanja kroz materiju je isprekidana, a domet im je relativno veći. Gama i X zraci spadaju u vrlo prodorno zračenje i mogu intereagovati sa materijom na različite načine.

U ovom radu će nam biti bitna interakcija beta čestica sa materijom, kao i interakcija X zraka, te će o njima biti dodatno rečeno.

1.2.Interakcija elektrona i pozitrona sa materijom

Elektrone i pozitrone smatramo lakim naelektrisanim česticama, jer specifična jonizacija za protone i elektrone skoro da je identična. Beta čestice intereaguju sa materijom predajući dio svoje energije elektronima u elektronskom omotaču, pri čemu može doći do jonizacije(izbacivanja elektrona iz atoma) i eksitacije(prelaska elektrona na viši energetski nivo). Usporavanje elektrona u prostoru oko atomskog jezgra dovodi do emisije zakočnog zračenja-Bremsstahlung zračenje. Na ovaj način nastaju X zraci u rendgenskoj cijevi. Dakle, beta čestice gube energiju sudaranjem sa elektronima u omotaču i zbog emisije elektromagnetnog zračenja, pa je ukupan gubitak energije po jedinici puta beta čestice jednak zbiru doprinosa oba procesa. Sam gubitak energije za beta čestice se razlikuje od gubitka energije za teške čestice. Pri sudaru

beta čestice sa elektronom iz omotača moguće je da beta čestica izgubi svu energiju, zbog jednakih masa čestica[1].



Slika 1. Bremsstrahlung

(Izvor: <https://radiopaedia.org/articles/bremsstrahlung-radiation?lang=us>)

Domet beta čestica u materijalu se ne može izraziti isto kao i domet teških čestica, jer nekada beta čestice u jednom sudaru mogu izgubiti svu energiju. Vršena su brojna istraživanja i jedna od empirijskih formula koja se koristi za računanje dometa R beta čestice u jedinici g/cm^2 u zavisnosti od kinetičke energije izražene u MeV-ima je sljedeća:

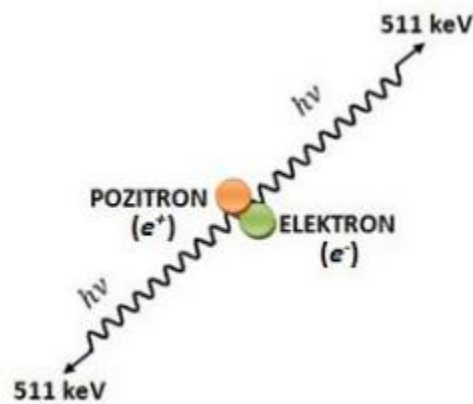
$$R=0.412E^{1.27-0.0954\ln E}$$

Prethodna formula se koristi za energije između 0.01 i 2.5MeV.

Pozitron je antičestica elektrona, što znači da ima istu masu kao elektron, ali suprotno naelektrisanje. Pri sudaru pozitrona sa elektronom dolazi do anihilacije, pozitron i elektron se međusobno “uništavaju” i pretvaraju se u energiju. Energija se oslobađa u obliku dva gama fotona od kojih svaki nosi energiju od 511keV. Ova energija od 511keV odgovara energiji mirovanja elektrona i pozitrona prema Ajnštajnovoj relaciji $E=mc^2$. Nakon anihilacije zraci se kreću u suprotnim smjerovima, a to je posljedica zakona očuvanja impulsa, koji nalaže da ukupni impuls sistema mora ostati nepromjenjen u odsustvu spoljašnjih sila. Pošto su početni

impulsi elektrona i pozitrona suprotni i međusobno se poništavaju u zajedničkom centru mase, gama zruci koji nastaju imaju suprotne smjerove da bi se očuvao ukupni impuls[2].

Ovaj fenomen anihilacije našao je svoju primjenu i u nuklearnoj medicini kod pozitron-emisione tomografije(PET).



Slika 2. Anihilacija elektron-pozitron

(Izvor: Radiaktivnost, primjena u medicine, B. Dresto-Alač)

1.3. Interakcija X zraka sa materijom

Postoje četiri osnovna načina interakcije X zraka sa materijom[3]:

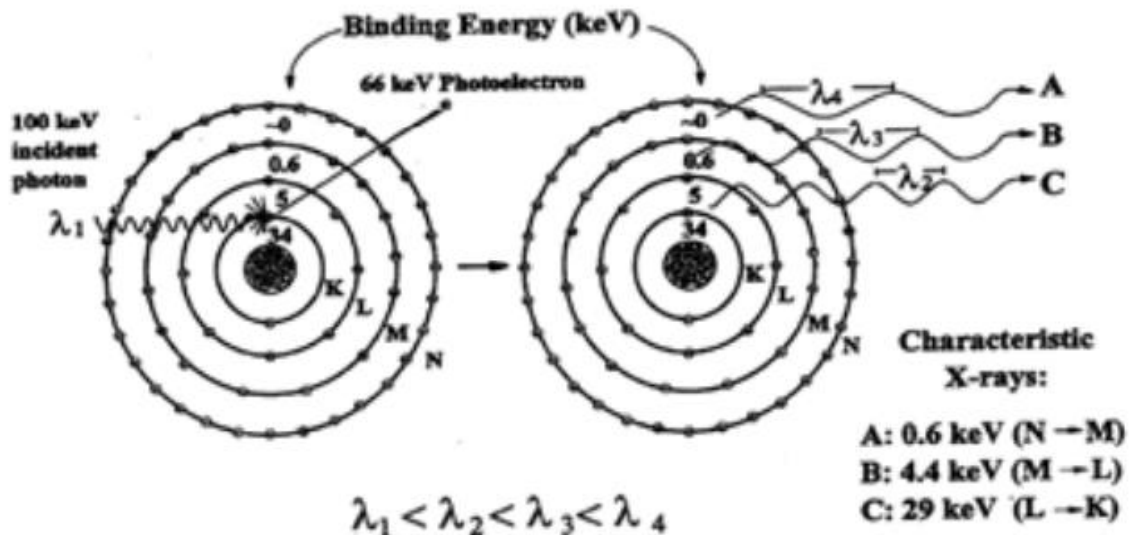
- Fotoelektrični efekat
- Komptonovo rasijanje
- Kreacija para
- Rejljevo rasijanje

1.3.1. Fotoelektrični efekat

Fotoelektrični efekat nastaje pri interakciji X zraka sa elektronom iz unutrašnje ljuske, pri tome X zrak predaje svu svoju energiju elektronu. Elektron biva izbačen iz atoma, a njegovo mjesto zauzima elektron iz više orbitale, pri čemu dolazi do emisije karakterističnog X zračenja. Kao rezultat fotoelektričnog efekta, nastaju negativan jon(fotoelektron) i pozitivan jon (atom)[4].

Kinetička energija izbačenog fotoelektrona (E_{pe}) jednaka je energiji upadnog fotona (E_0) umanjenom za energiju veze orbitalnog elektrona (E_b).

$$E_{pe} = E_0 - E_b$$



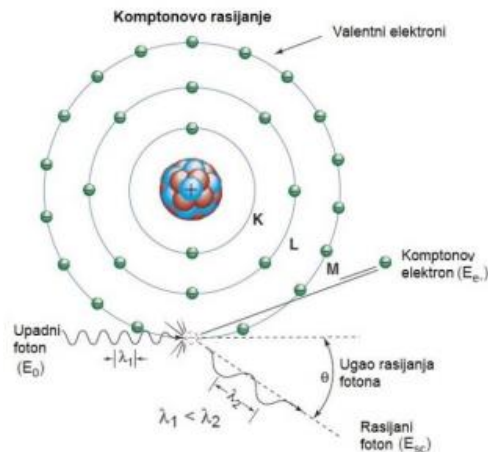
Slika 3. Fotoelektrični efekat

(Izvor: https://moodle.pmf.uns.ac.rs/pluginfile.php/74909/mod_resource/content/1/1%20-%20Vrste%20zracenja%20i%20interakcija.pdf)

1.3.2. Komptonovo rasijanje

Komptonovo rasijanje se dešava pri interakciji X zraka sa slobodnim ili slabo vezanim elektronima u spoljašnjoj ljusci atoma. Foton dio energije predaje elektronu, koji napušta elektronski omotač, a sam foton se rasije drugom smjeru. Komptonov efekat dominira pri interakciji fotona srednjih energija i materijom sa manjim atomskim brojem. Energija upadnog fotona (E_0) jednaka je zbiru energije rasijanog fotona (E_{sc}) i kinetičke energije izbačenog elektrona (E_e), kao što je prikazano u jednačini[4]:

$$E_0 = E_{sc} + E_e$$

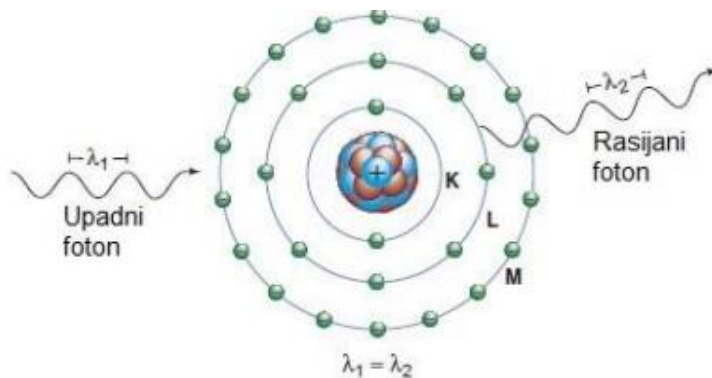


Slika 4. Komptonovo rasijanje

(Izvor: <https://www.df.uns.ac.rs/wp-content/uploads/publikacije/Milica-Stupar-eMaster-rad-Ef1-43.pdf>)

1.3.3. Rejljevo rasijanje

Kao rezultat Rejljevog rasijanja, dolazi do interakcije X zraka sa cijelim atomom, pri čemu X zraka biva apsorbovana od strane elektrona, dolazi do eksitacije atoma i X zraka iste talasne dužine biva emitovana iz atoma u drugom smjeru. Pri ovom procesu ne dolazi do gubitka energije[5].

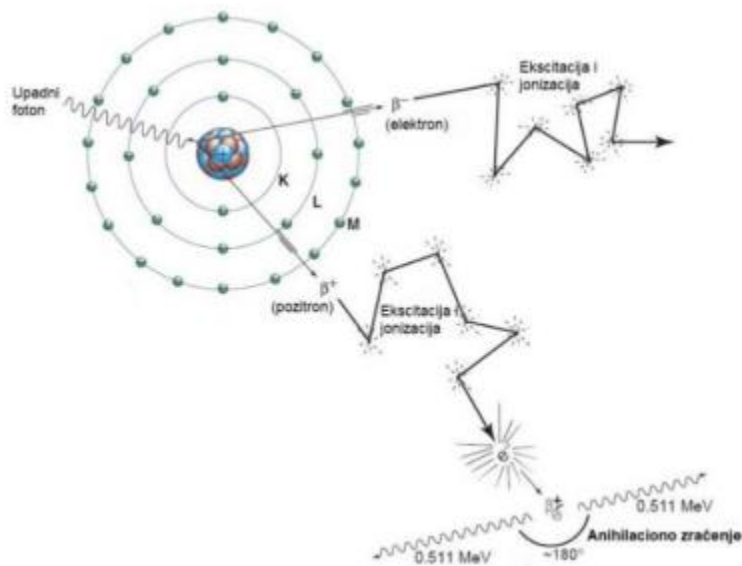


Slika 5. Rejljevo rasijanje

(Izvor: <https://www.df.uns.ac.rs/wp-content/uploads/publikacije/Milica-Stupar-eMaster-rad-Ef1-43.pdf>)

1.3.4. Kreacija para

Kada energija X zraka prelazi 1.022 MeV može doći do stvaranja para elektron-pozitron u blizini atomskog jezgra. Produkcija para se dešava samo kod fotona visoke energije i povećava se sa porastom energije i atomskog broja. Nakon toga, pozitron se veoma brzo anihilira sa drugim elektronom i nastaju dva gama fotona energija 511 keV koji se kreću u suprotnim smjerovima.



Slika 6. Kreacija para

(Izvor: <https://www.df.uns.ac.rs/wp-content/uploads/publikacije/Milica-Stupar-eMaster-rad-Ef1-43.pdf>)

2. Biološki efekti jonizujućeg zračenja

2.1. Fizičke veličine u vezi sa jonizujućim zračenjem

Pričajući o dozimetrijskim veličinama, fizičke veličine koje su od značaja su:

- Aktivnost
- Asporbovana doza
- Kerma
- Ekvivalentna doza

Aktivnost jonizujućeg zračenja predstavlja broj raspada atomskog jezgra u jedinici vremena. Mjerna jedinica za aktivnost je Bekerel (Bq).

$$1 \text{ Bq} = 1 \text{ raspad u sekundi}$$

Mjerna jedinica izvan SI sistema koja se često koristi je Kiri (Ci), pri čemu je $1 \text{ Ci} = 3.7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$.

Apsorbovana doza opisuje količinu energije deponovane u sredini, za sve vrste zračenja, uključujući i naelektrisane i nanaelektrisane čestice. Apsorbovana doza predstavlja količinu energije jonizujućeg zračenja predate jedinici mase:

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m}$$

Mjerna jedinica za apsorbovanu dozu je Grej (Gy) [6].

Kerma je skraćeno od **K**inetic **e**nergy **r**elised per unit of **m**ass. Kerma predstavlja sumu svih kinetičkih energija naelektrisanih čestica oslobođenih nanaelektrisanim česticama u materijalu mase m . Mjerna jedinica je, takođe, Grej (Gy).

$$E = \frac{dE_{tr}}{dm}$$

Različite vrste zračenja daju različite biološke efekte na tkivo, zbog toga je uvedena fizička veličina koja se zove ekvivalentna doza. Ekvivalentna doza je povezana sa apsorbovanom dozom pomoću sljedeće relacije:

$$H = D \cdot Q$$

Gdje je D apsorbovana doza, a Q faktor kvaliteta. Mjerna jedinica za ekvivalentnu dozu je Siver (Sv). Faktor kvaliteta Q je bezdimenziona veličina, čija vrijednost zavisi od vrste zračenja. Tako je Q za X, γ i β zrake 1, za neutrone može biti od 5 do 20, zavisno od njihove energije, dok je za α čestice, protone i teške jone Q faktor jednak 20.

2.2. Linearni energetska transfer (LET)

LET predstavlja srednju energiju koju zračenje deponuje materiji kroz koju prolazi po jedinici puta. Mjerna jedinica za LET je keV/μm ili MeV/cm.

$$LET = \frac{dEl}{dl}$$

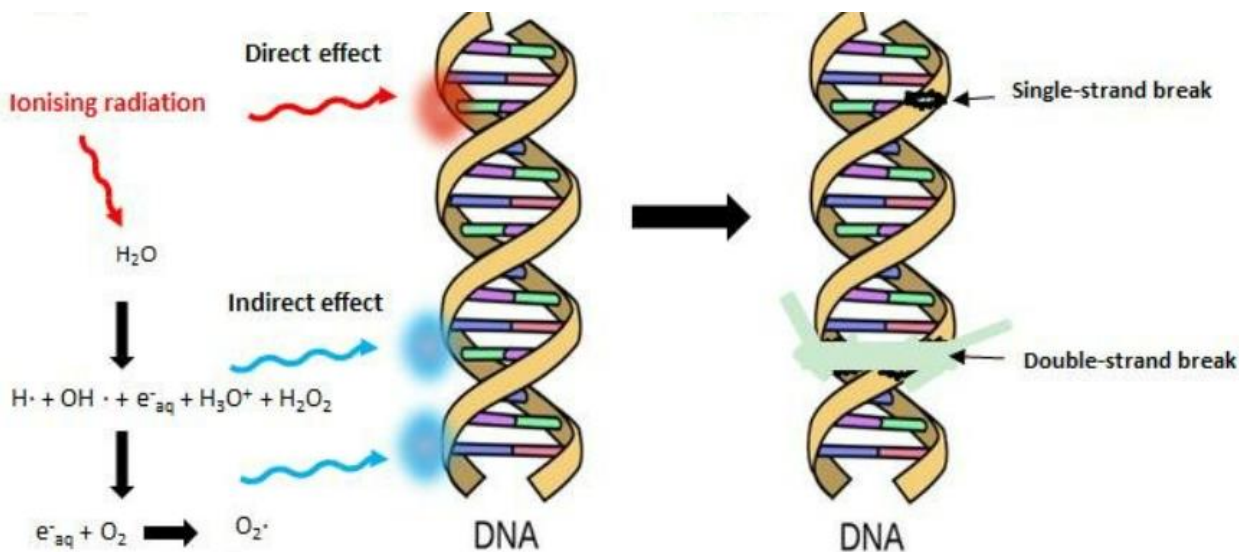
Gdje je dEl srednja energija predata materiji, a dl dužina puta[7].

LET ne zavisi samo od vrste i energije naelektrisane čestice, nego i od sredine kroz koju čestica prolazi. Čestice sa većim LETom izazivaju izraženije biološke efekte. Najveće vrijednosti LETa imaju alfa čestice i teški joni, a najmanju vrijednost imaju X zraci, γ zraci i elektroni. LET se smanjuje duž puta zato što čestica gubi energiju i usporava.

2.3. Uticaj jonizujućeg zračenja na DNK

Dva mehanizma interakcije jonizujućeg zračenja sa materijom su[8]:

- Direktna interakcija
- Indirektna interakcija



Slika 7: Uticaj jonizujućeg zračenja na DNK

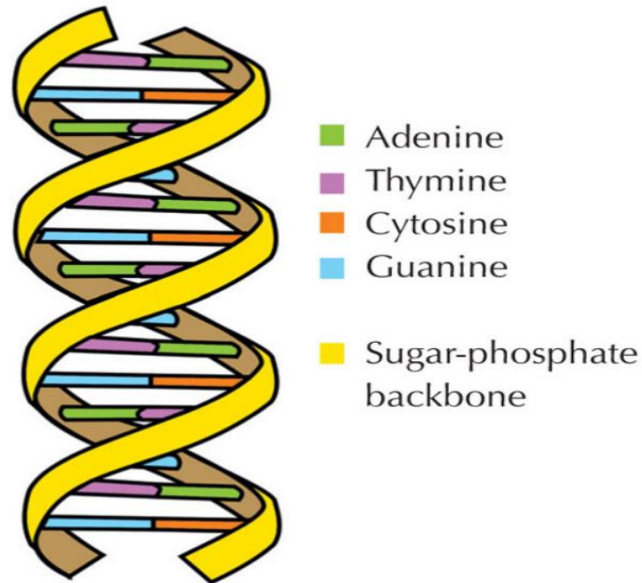
(Izvor: https://www.researchgate.net/figure/a-Schematic-of-how-ionising-radiation-utilised-for-radiotherapy-can-damage-DNA_fig1_341324451)

Jonizujuće zračenje na biološke molekule može djelovati eksitacijom i jonizacijom. Ove reakcije mogu pokidati jednu ili čak više hemijskih veza u molekulima, pri čemu molekuli ostaju sa nesparenim elektronom koji je vrlo reaktivan. Pri direktnoj interakciji jonizujućeg zračenja sa organskim molekulima kao što su DNK i RNK, dolazi do njihovog oštećenja. Oštećeni RNK i DNK mogu se reparirati, ali mogu i izazvati smetnje u funkciji ćelije, a nekad i njihovu smrt.

Primjer indirektno reakcije je interakcija jonizujućeg zračenja sa molekulom vode. Kao produkti ove reakcije mogu nastati vodonik peroksid H_2O_2 i vodonik dioksid HO_2 koji mogu izazvati oštećenja ćelije i smrt ćelije. Vodonik peroksid se ne može kretati difuzijom u ćeliji, pri čemu oksidiše sredinu i sprečava ishranu ćelije, što dovodi do smrti ćelije. Vodonik dioksid je mnogo reaktivniji i može duže živjeti u ćeliji, može se kretati difuzijom i stupati u interakciju sa velikim molekulima što ga čini izuzetno opasnim za ćeliju.

Dezoksiribonukleinska kiselina(DNK) je o obliku dvostruke spiralne zavoynice, dva paralelna polinukleotidna lanca. Nukleotide su građene od tri osnovne komponente[9]:

1. Peptoznog šećera dezoksiriboze
2. Azotne baze(adenin, guanin, citozin i timin)
3. Ostataka fosforne kiseline



Slika 8: DNK molekul

(Izvor: <https://www.scienceinschool.org/sr/article/2011/uracil-sr/>)

Oštećenja koja može izazvati jonizujuće zračenje na DNK lancu su[8]:

- Oštećenje baze što može dovesti do mutacija i oštećenja genetskog koda
- Prekid jednog lanca. Do oštećenja jednog lanca dolazi pri zračenju sa malim LET-om kao što je beta zračenje, a sama DNK se relativno lako oporavlja.
- Prekid oba lanca. Dolazi pri izloženosti zračenju sa velikim LET-om, kao što su alfa čestice i teški joni, a DNK se teško oporavlja.

2.4. Klasifikacija bioloških efekata jonizujućeg zračenja

Biološke efekte jonizujućeg zračenja možemo klasifikovati na:

- Deterministički efekti- postoji određeni prag doze ispod koje ne dolazi do pojave efekta. Što je doza veća od granične vrijednosti to će efekat biti izraženiji. Primjeri determinističkih efekata su: promjene na koži, alopecija, katarakta, sterilitet.
- Stohastički efekti- ne postoji određeni prag doze, već se efekat može javiti pri bilo kojoj vrijednosti doze, čak i minimalnoj. Primjeri stohastičkih efekata su: mutacije gena, maligni tumori, genetska oštećenja.

Još jedna podjela bioloških efekata u zavisnosti od tipa ćelija koje su pogođene jonizujućim zračenjem je:

- Somatski efekti-nastaju prilikom oštećenja tjelesne ćelije, koje nisu reproduktivne i ova oštećenja utiču samo na pojedinca koji je izložen zračenju, ne prenose se reprodukcijom.
- Genetski efekti-nastaju kada jonizujuće zračenje ošteti reproduktivne ćelije, što za rezultat ima nastanak mutacija na genima i hromozonima. Genetski efekti se mogu naslijediti.

3.Nuklearna medicina

Nuklearna medicina je grana medicine koja koristi radioaktivne markere koji se još nazivaju radiofarmaceutici(radiofarmaci) za procjenu tjelesnih funkcija kao i za dijagnostikovanje i liječenje bolesti. Radiofarmaceutici su radioaktivni kratak period i pri tome emituje čestična i elektromagnetna zračenja u obliku alfa, beta, gama zračenja, kao i neutronske zračenja. U nuklearnoj medicini se koriste specijalne kamere koje detektuju zračenje koje se emituje iz tijela pacijenta pri čemu se stvaraju slike unutrašnjosti pacijenta, kako određeni dijelovi funkcioniraju. Radiofarmaceutik se najčešće ubrizgava preko krvi (intavenozno), ali se koriste i drugi oblici primjene kao što su gutanje, direktno ubrizgavanje u tkivo, udisanje i drugi [10].

Radiofarmaci se mogu aplicirati u pacijenta u elementarnom obliku(npr. I-131) ili spojeni sa molekulima koji već postoje u ljudskom tijelu kao što se proteini, antitijela, krvne stanice. Ovaj posao obavljaju specijalisti radiohemije. Neke od osobina koje bi svaki radiofarmak trebao imati su brza akumulacija u željenom organu, a slaba u okolnom tkivu i organima. Poželjno je da emituje gama zrake čija je energija u intervalu od 100 do 400 keV[11].

Neke od dijagnostičkih metoda koje se najčešće koriste su[12]:

- Skeniranje bubrega- dobija se 3-D slika bubrega, ali i uvid u funkciju bubrega i protok krvi
- Skeniranje tiroidne žlijezde- služi za provjeru funkcionalnosti štitne žlijezde
- Skeniranje srca- pri čemu se detektuju problemi pri protoku krvi u srcu, a takođe služe i za procjenu stanja srca poslije srčanog udara
- Skeniranje mozga- provjerava se dotok krvi u mozak i neke funkcionalne promjene na mozgu
- Skeniranje dojki- najčešće se koristi zajedno sa mamografom za detekciju raka dojki

Pored dijagnostike, radiofarmaceutici se mogu koristiti i u terapiji, pri čemu su doze koje se daju pacijentu mnogo veće. Većina radiofarmaceutika se nakuplja u bolesnom ili abnormalnom organu pri čemu emituje jonizujuće zračenje koje šteti bolesnom tkivu.

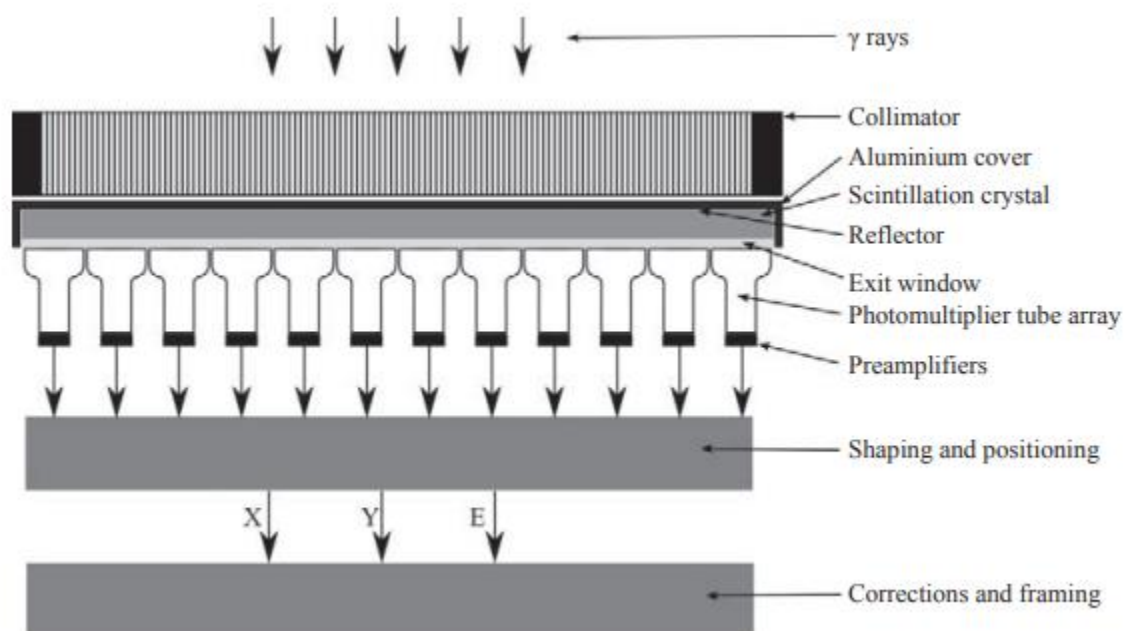
4.SPECT/CT

4.1.Gama kamera

Nakon što se radiofarmak aplicira u tijelo pacijenta, potrebno je detektovati radioaktivno zračenje radi dobijanja dijagnostičkih informacija, to jest, da bi se detektovala distribucija radiofarmaka u tijelu. Jedan od glavnih uređaja koji se u te svrhe koristi je gama kamera.

Gama kamera se sastoji od 4 osnovna elementa[13]:

1. Kolimatora
2. Scintilacionog detektora
3. Kompjuterskog sistema
4. Genti sistema



Slika 9. Šematski prikaz dijelova gama kamere

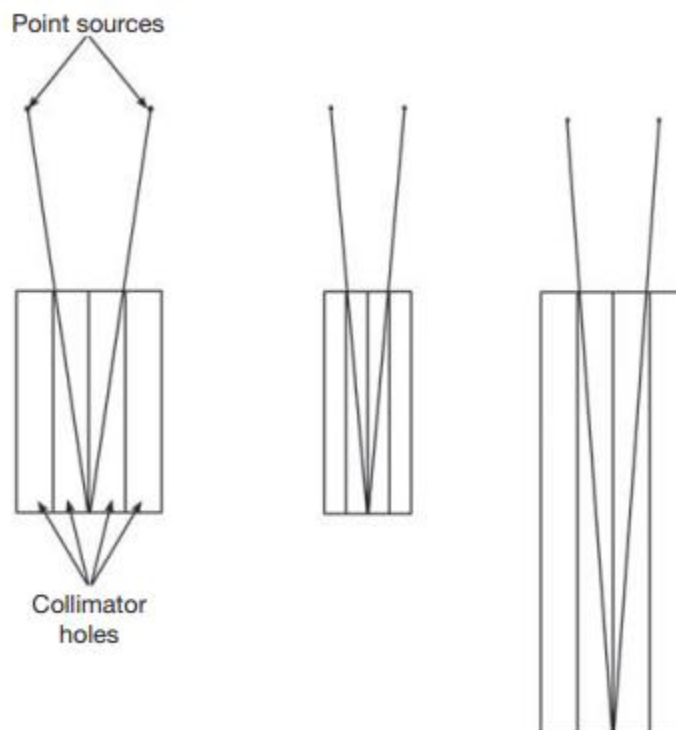
(Izvor: D.L. Bailey, J. L. Humm, Nuclear Medicine Physics, A Handbook for Teachers and Students, IAEA, Viena, 2014.)

4.1.1. Kolimator

Kolimator gama kamere služi za usmjeravanje gama zraka koji potiču od pacijenta prema detektoru u gama kameri. Kolimator se obično sastoji od olovnih ploča u kojima su izbušeni brojni kanali. Pregrade na kolimatoru zaustavljaju gama zrake koji nisu u pravcu kanala i ne propuštaju ih da dođu do detektora. Kolimator se postavlja na kućište detektora. Postoji više vrsta kolimatora, u zavisnosti od pretrage koja se radi i radiofarmaka koji je apliciran u pacijenta.

U dijagnostičkoj nuklearnoj medicini koriste se radionukleidi energija fotona od 70 do 370 keV. Pa u zavisnosti od energije ulaznih fotona, kolimatore možemo podijeliti na[14]:

1. Niskoenergetske(low energy)-energije od 70 do 200keV
2. Srednjeenergetske(medium energy)- energije od 200 do 300keV
3. Visokoenergetske(hign energy)- za energije veće pd 300keV



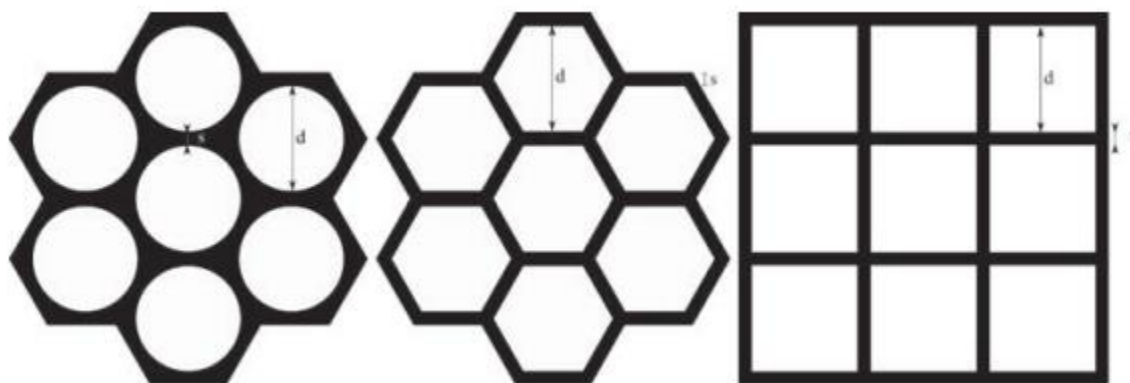
Slika 10. Prolazak zraka kroz šupljine kolimatora

(Izvor: D.L. Bailey, J. L. Humm, Nuclear Medice Physics, A Handbook for Teachers and Students, IAEA, Viena, 2014.)

Oblik šupljina u kolimatoru takođe igra važnu ulogu. Tri najčešća oblika šupljina su[13]:

1. Okrugli
2. Heksagonalni
3. Kvadratni

Najčešće se primjenjuje heksagonalni oblik šupljina kolimatora.



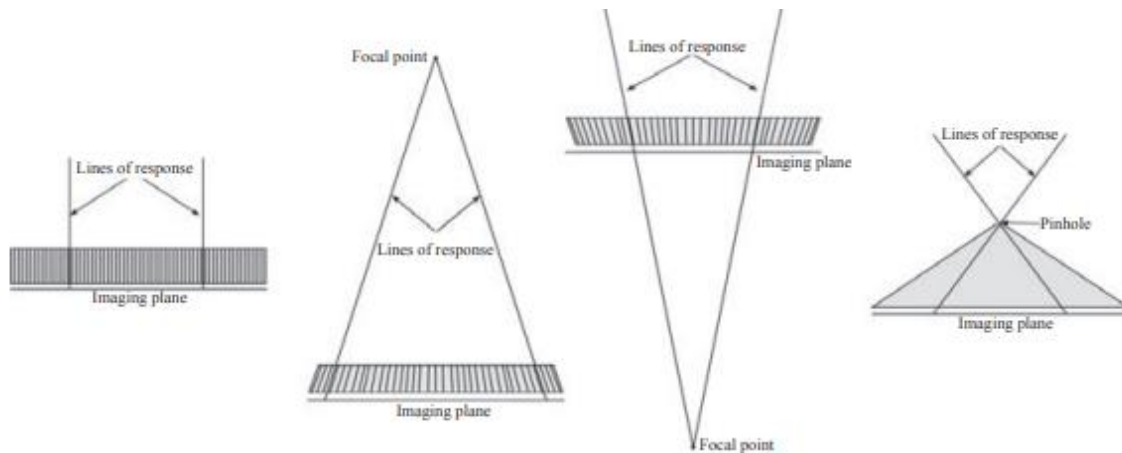
Slika 11. Oblik šupljina kolimatora. Sa lijeva na desno su okrugli, heksagonalni i kvadratni oblik šupljina kolimatora

(Izvor: D.L. Bailey, J. L. Humm, Nuclear Medicine Physics, A Handbook for Teachers and Students, IAEA, Viena, 2014.)

Još jedna jako važna osobina kolimatora je geometrija šupljina. Postoje četiri osnovna tipa geometrije šupljina:

1. Paralelna geometrija-najčešće se koristi. Samo zraci koji izlaze okomito iz pacijenta mogu proći do detektora. Time dobijamo sliku bez uvećanja, to jest, odnos veličine posmatranog organa i slike je jedan na jedan.
2. Konvergentna geometrija-povećava sliku objekta. Šupljine konvergiraju od detektora ka pacijentu u jednoj tački. Uglavnom se koristi za slikanje manjih organa i kada nam je potrebno više detalja na slici. Najčešće se koristi pri slikanju srca i mozga.

3. Divergentna geometrija-smanjuje sliku većeg organa kako bi stala na površinu detektora. Ova vrsta geometrije se slabo koristi
4. Pinhole geometrija-ima oblik konusa sa jednim otvorom na vrhu. Daje obrnutu sliku, ali je istovremeno i uvećava. Koristi se pri scintigrafiji malih organa, kao što je štitna žlijezda. Rezoluciju pri korištenju ovog kolimatora je jako velika, ali zbog postojanja jednog otvora, osjetljivost je mala. Udaljenost na koju se postavlja pinhole kolimator zavisi od veličine snimanog organa. Što je bliže organu, to je bolja rezolucija i osjetljivost, ali je manje vidno polje. Udaljavanjem kolimatora od organa, postiže se bolje vidno polje, ali se smanjuje rezolucija i osjetljivost.



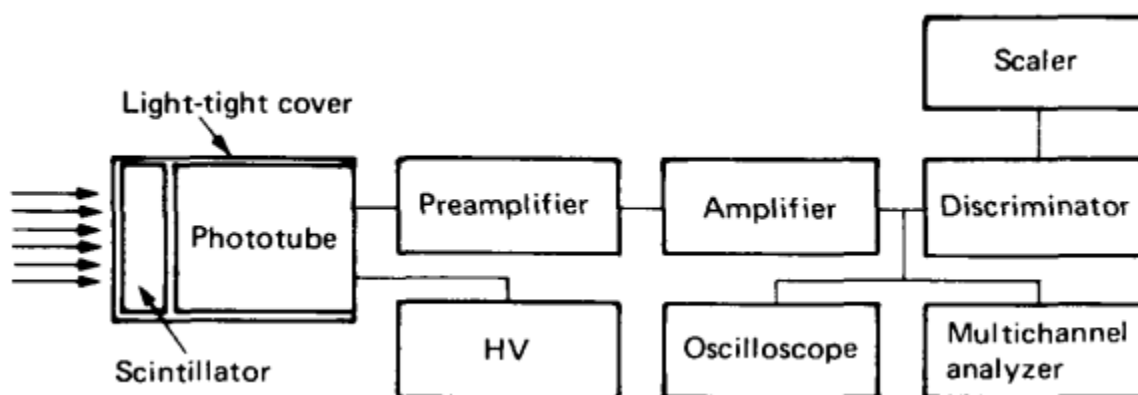
Slika 12. Geometrija šupljina. Sa lijeva na desno je paralelna, konvergentna, divergentna i pinhole geometrija

(Izvor: D.L. Bailey, J. L. Humm, Nuclear Medicine Physics, A Handbook for Teachers and Students, IAEA, Viena, 2014.)

4.1.2.Scintilacioni detektori

Scintilacioni kristali u gama kameri pretvaraju upadne gama zrake u vidljivu svjetlost. Scintilacioni detektori proizvode vidljivu svjetlost pri prolasku zračenja kroz detektor. Scintilacioni detektor je prvi put korišten od strane Raderforda, 1910. godine, pri detekciji rasijanja alfa čestica. Međutim, detektor je proizvodio slab izlazni svjetlosni signal i morao je da se posmatra pomoću mikroskopa. Zato su scintilacioni detektori prestali da se koriste narednih 30ak godina, dok se nije razvila odgovarajuća tehnika koja bi omogućila pojačavanje izlaznog svjetlosnog signala[15].

Količina svjetlosti koja se proizvede u kristala je veoma mala i zato je potrebno pojačati izlazni svjetlosni signal. Uređaj koji se koristi u svrhe multiplikacije izlaznog signala je fotomultiplikatorska cijev ili samo fotomultiplikator (PMT). Fotomultiplikator se nastavlja na scintilacioni kristal, prihvata malu količinu svjetlosti i pojačava je nekoliko redova veličine. Najčešće pojačanje koje se postiže je reda 10^6 . Nakon toga, na izlazu iz fotomultiplikatora se dobija snažan izlazni signal koji može da se detektuje.



Slika 13. Šematski prikaz rada scintilacionog detektora

(Izvor: Nicholas Tsoulfanidis, Measurement and Detection of Radiation, Second edition)

Scintilacioni kristal koji se najčešće koristi u gama kameri je natrijum jodid dopiran talijumom NaI(Tl), pored njega se rjeđe koristi cezijum jodid dopiran talijumom CsI(Tl). Da bi se kristal zaštitio od uticaja spoljašnjih faktora, kao što su vlaga, vanjska svjetlost ili od nekih fizičkih oštećenja, nalazi se u zaštitnom aluminijumskom okviru. Jedan od razloga zašto se NaI(Tl) najčešće koristi je njegova velika gustina i relativno visok efektivni atomski broj, zbog čega je jako dobar apsorber gama zraka niskih i srednjih energija. Debljina kristala je obično između 3.2 i 12.7 mm. Kod tanjih kristala se dobija bolja prostorna rezolucija, ali slabije apsorbuju gama zrake energija većih od 140keV. Kristali se proizvode pravougaonog oblika, najčešće dimenzija 540x400mm. Kristali NaI(Tl) proizvode svjetlost talasne dužine 410nm. Kristali NaI(Tl) imaju i negativne osobine, kao što su osjetljivost na promjene temperature i temperaturne šokove, hidroskopnost, zbog čega je enkapsuliran.

4.3. Kompjuterizovana tomografija

Kompjuterizovana tomografija (CT) je dijagnostička metoda koja se koristi za dobijanje 3-D slike i stukture unutrašnjosti ljudskog tijela primjenom X zraka. Prolaskom X zraka kroz tijelo dolazi do njihovog slabljenja, u zavisnosti od vrste i gustine materijala kroz koje prolaze. Nakon prolaska kroz tijelo, zraci se detektuju pomoću scintilacionih detektora, vrši se obrada signala i stvara se slika.

CT uređaj se sastoji od sljedećih dijelova[16]:

- Kućište (gantry) (u kome se nalazi: rendgenska cijev, generator visokog napona, detektorski sistem)
- Pacijentni sto
- Procesor za rekonstrukciju i obradu slike
- Upravljačka konzola

Rendgensko zračenje nastaje pomoću rendgenske cijevi i generator visokog napona koji su smješteni u kućištu CT uređaja. Rendgenska cijev se sastoji od katode i anode koje se nalazi u vakuumu, dok potencijalnu razliku između katode i anode obezbjeđuje generator visokog napona. Katoda se obično pravi od volframske žice. Termoemisijom elektrona, elektroni napuštaju katodu i pod dejstvom potencijalne razlike ubrzavaju i udaraju u anodu. Energija elektrona se predaje anodi, pri čemu nastaju X zraci koji se koriste u CT uređaju[17].

Pacijentni sto se obično pravi od ugljeničnih vlakana, sa što manjim atenuacionim koeficijentom, pri čemu može podnijeti težinu do 200kg.



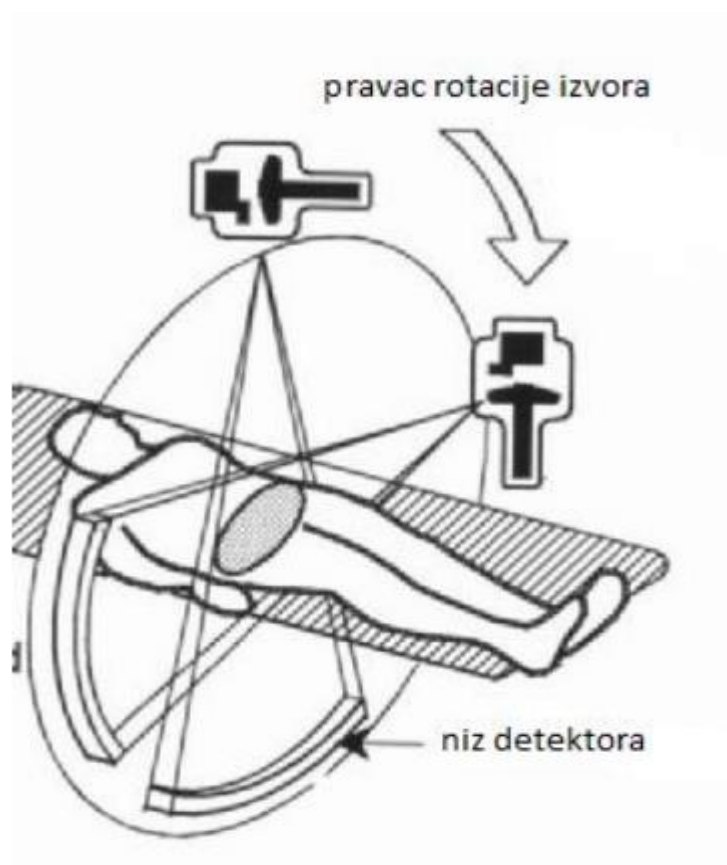
Slika 14. CT uređaj

(Vlasništvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka)

4.3.1. Nastanak slike

Da bi nastala slika rendgenska cijev rotira zajedno sa detektorom oko pacijentnog stola dok se pacijentni sto pomjera duž z-ose. Rendgenska cijev i detektor se nalaze na suprotnim stranama u kućištu. Detektor prima signal iz izvora, nakon čega se izvor zakrene za 1 stepen i ponovo slika. Postupak se tako ponavlja velikom brzinom dok se ne stvori 180 projekcija[6].

Prilikom nastanka slike, svaki presjek koji se dobije izdijeli se po redovima i kolonama pri čemu se formira 3-D matrica. Na presjecima redova i kolona dobijamo pravougaone zapreminske elemente-voksele. Kompjuterski sistem određuje koliko je slabljenje signala u svakom pojedinačnom vokselu.



Slika 15. Princip rada CT uređaja

(Izvor: Petrović B., Fizičke osnove radioterapije, Univerzitet u Novom Sadu, 2018.)

4.3.2.CT brojevi

CT broj predstavlja normalizaciju atenuacionog koeficijenta u datoj sredini i njegove vrijednosti u vodi. CT broj je bezdimenziona veličina izražena u Hausfildovim jedinicama (HU) [6].

$$CT = 1000 \cdot (\mu_{tkiva} - \mu_{vode}) / \mu_{vode}$$

Vrijednost CT broja za vodu se po definiciji uzima da je nula. Materijali koji imaju veći atenuacioni koeficijent od vode imaju pozitivne CT brojeve, a oni koji imaju manje atenuacione koeficijente imaju negativne CT brojeve. CT broj za vazduh je -1000, a za kosti oko 1000.

Materijal	HU vrednost
Kost	1000 (300- 2500)
Jetra	60 (50- 70)
Krv	55 (50- 60)
Bubreg	30 (20- 40)
Mišić	25 (10- 40)
Mozak (siva masa)	35 (30- 40)
Mozak (bela masa)	25 (20- 30)
Voda	0
Mast	-90 (-100- -80)
Pluća	-750 (-950- -600)
Vazduh	-1000

Slika 16. Neke od vrijednosti CT brojeva

(Izvor: Petrović B., Fizičke osnove radioterapije, Univerzitet u Novom Sadu, 2018.)

4.4.Fantomi

Pri kontroli kvaliteta se umjesto pacijenta koriste razni fantomi koji zamjenjuju pacijenta. Fantomi zamjenjuju tkiva pacijenata i mogu simulirati interakciju zračenja sa tkivom[10].

Postoji nekoliko vrsta fantoma, a neki od njih su:

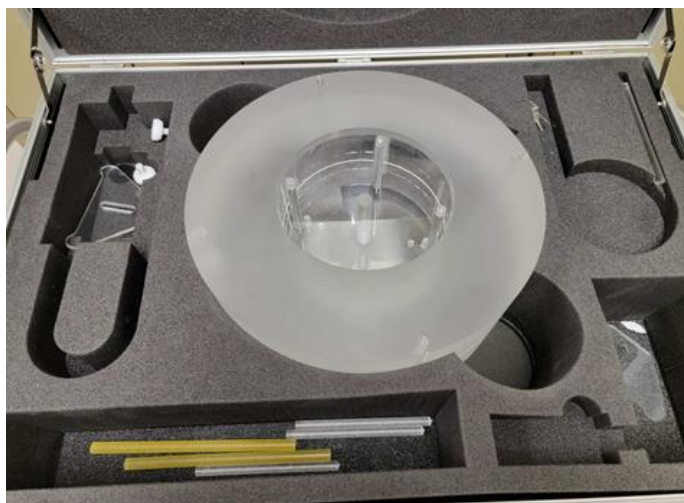
1. Imaging fantomi (slika 17)
2. Dozimetrijski fantomi (slika 18)

Imaging fantomi služe za kontrolu kvaliteta slike, dok dozimetrijski fantomi služe za dozimetrijske testove, tj. kontrolu količine zračenja. U fantome se stavljaju i razni umeci, koji služe da imitiraju gustinu raznih tkiva.



Slika 17. Chaptan 500 imaging fantom

(Vlasništvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka)



Slika 18. PMMA Head and Body phantom, dozimetrijski fantom

(Vlasništvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka)

4.5.SPECT

Single-photon emission computed tomography (SPECT) je uređaj koji se koristi u dijagnostičkoj nuklearnoj medicini. SPECT omogućava 3-D prikaz raspodjele radiofarmaka u tijelu pacijenta. SPECT se može smatrati kombinacijom više gama kamera (najčešće dvije) koje zajedno rotiraju oko pacijenta na gentriju. Gentry obično rotira oko pacijenta u diskretnim koracima (korak po korak), mada postoje i SPECT uređaji koji omogućavaju kontinuirano kretanje gentrija. Zbog kretanja gentrija i gama kamere oko pacijenta raspodjela radiofarmaka u tijelu pacijenta se registruje iz više uglova[18].

SPECT se izvodi pomoću gama kamera, koje daju 2-D sliku iz više različitih uglova, a zatim računar koristi komjuterizovanu tomografiju i od više 2-D slika daje 3-D sliku. Vrijeme potrebno za dobijanje jedne projekcije može da varira od 15 do 20 sekundi, tako da ukupno vrijeme koje je potrebno da se skenira pacijent je oko 15 do 20 minuta.

SPECT pokazuje kako strukture, odnosno organi unutar tijela izgledaju i dodatno pokazuje protok krvi kroz arterije i vene u organima i tkivima. Najčešći tipovi SPECT skeniranja su[19]:

- SPECT mozga
- SPECT srca
- SPECT kostiju

4.6.SPECT/CT

Sam SPECT pruža veoma malo anatomske informacije, što otežava pozicioniranje abnormalnog nakupljanja radiofarmaka, najčešće u tumorskom tkivu kod onkoloških pacijenata. Zbog toga kombinacija SPECT i CT pruža alternativno rješenje. Prednost ovog pristupa je ta što se koriste dva različita modaliteta dobijanja slike pacijenta koji se kombinuju. Kombinuju se informacije dobijene o funkciji organa pomoću SPECT-a i strukturi organa dobijenih pomoću CT-a[4].

SPECT/CT možemo podijeliti na dva podsistema, SPECT podsistem i CT podsistem. SPECT podsistem se nalazi ispred CT podsistema i podaci se prikupljaju pojedinačno, tako što se pacijent zajedno sa pacijent stolom pomjera između gentrija SPECT-a i CT-a.



Slika 19. SPECT/CT

(Vlasništvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka)

5.Luteciju 177

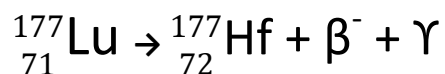
5.1.Lutecijum 176

Lutecijum su 1907. godine otkrili , nezavisno jedan od drugog, francuski naučnik Georges Urbain, austrijski mineralog Carl Auer von Welsbach i američki hemičar Charles James. Sva tri naučnika su lutecijum pronašli kao nečistoću u mineralu iterbiju, za koji su prije smatrali da je potpuno čist mineral. Nakon toga nastala je raspava ko je prvi došao do otkrića i ko će imati čast imenovati novi element. Pošto je Urbain prvi objavio svoje rezultate njemu je pripala čast da imenuje novi element, a on se odlučio za ime lutecijum, po latinskom nazivu za grad Pariz.

Lutecijum je hemijski element koji ima hemijski simbol Lu, atomskog broja 71. Atomska masa mu je $174.97 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, gustine $9.7 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ na temperaturi od 20°C . Srebrnkasto bijeli je metal, koji je otporan na oksidaciju pri suhim uslovima, ali ne i pri vlažnim uslovima. Pripada nizu lantanida periodnog sistema elemenata i nalazi se posljednji u nizu. Ubraja se u elemente rijetke zemlje[20].

Lutecijum 176 nije pretjerano rasprostranjen u prirodi, iako ga ima više nego srebra u zemljinoj kori. Posjeduje par izotopa od kojih je u medicini jedino značajan i o kome će dalje biti riječ, lutecijum 177. Vrijeme poluraspada Lutecijuma 177 je 6.647 dana (oko 7 dana). Lutecijum 177 emituje niskoenergetske beta čestice i gama zrake. Koristi se u radionuklidnoj terapiji u nuklearnoj medicini neuroendokrinih tumora. Lutecijum 177 je teranostički radionuklid, što znači da se koristi i u dijagnostici i u terapiji, zbog toga što emituje i beta čestice i gama zrake.

Lutecijum 177 se raspada sa vremenom poluraspada od 6.647 dana, emitujući beta čestice i pri tome prelazi u stabilni Hafnijum 177 (^{177}Hf). Šema raspada može se prikazati na sljedeći način:



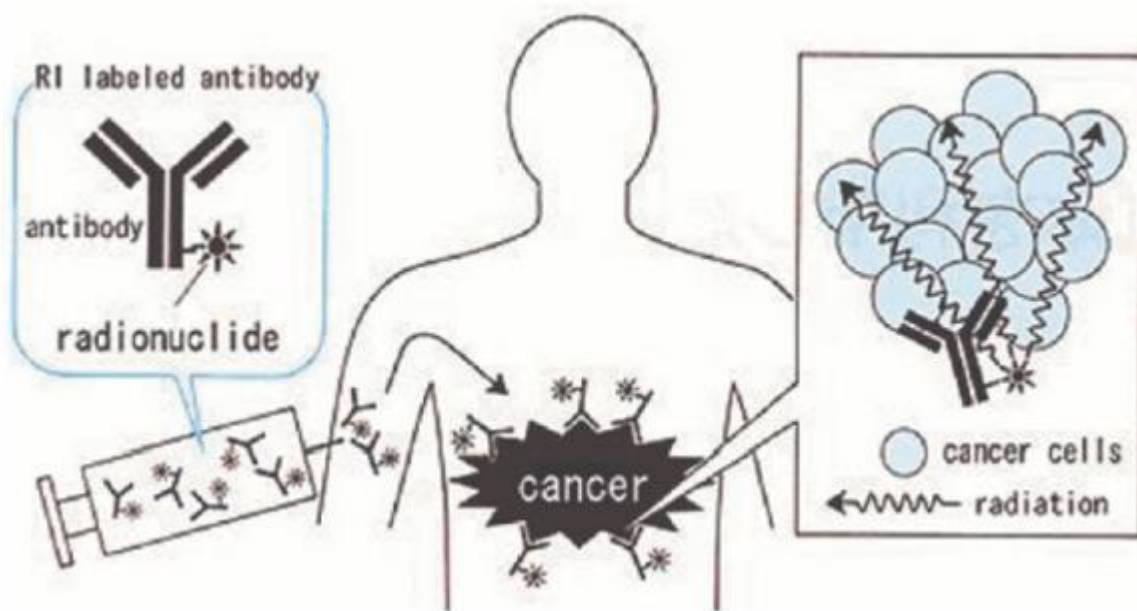
5.2.Ciljana radioterapija

Radionuklidna terapija predstavlja važan segment terapije u nuklearnoj medicini, primarno zbog razvoja i raznovrsnosti sofisticiranih molekularnih nosioca kao što su radioaktivne mikrosfere, obilježeni mali molekuli, izotopski obilježena antitijela ili njihovi fragmenti i

izotopski obilježeni polipeptidni receptorski agensi. Ciljana radioterapija daje mogućnost dostave radiativne doze direktno u kancerske ćelije, pri čemu se daje brza mogućnost liječenja patoloških stanja. Jedan od obećavajućih radioizotopa koji se koristi je i Lutecijum 177[21].

Radiofarmak koji se koristi u ciljanoj raditerapiji obično se sastoji od dva dijela:

- Radionuklida koji je odgovoran za terapijski efekat
- Bioloikalizovani agensi kao što su peptidi ili antitijela, koji su odgovorni za transport radionuklida do kancerogenih ćelija.



Slika 20. Pojednostavljeni prikaz principa ciljane radioterapije

(Izvor: Zuzana Dvarakova, Production and chemical processing of ^{177}Lu for nuclear medicine at the Munich research reactor FRM-II, Technische Universitat Munchen, 2007)

5.3.Radionuklidi u terapiji

U ciljanoj radioterapiji se koriste radionuklidi koji emituju čestice, što predstavlja savšen način da se velika količina energije deponuje u malu zapreminu. Radionuklidi koji se raspadaju beta raspadom, alfa raspadom i emisijom Augerovih elektrona se koriste u ciljanoj radioterapiji.

Svaki od ovih emitera ima različite efektivne domete i linerne energetske transfere(LET). Koji emiter će se koristiti prvenstveno zavisi od vrste i veličine tumora, raspodjele tumora i drugih faktora[21].

Radionuklidi koji emituju beta čestice su se prvi počeli koristiti u ciljanoj radioterapiji, ali i dalje predstavljaju tip radionuklida koji se najviše koristi. Tipičan domet beta čestice u tkivu je od 1 do 10 mm i proizvode homogenu doznu raspodjelu unutar tumora, iako je njihova raspodjela heterogena u tumorskom tkivu.

Radionuclide	Half-life, days	Decay mode	$\bar{E}_\beta$, keV E_α , MeV	E_γ , keV (abundance)
¹³¹ I	8.0	β^- , γ	182	364(100%)
⁹⁰ Y	2.7	β^-	934	-
⁶⁷ Cu	2.6	β^- , γ	141	93(16%), 185(49%)
¹⁸⁸ Re	0.7	β^- , γ	763	155(16%)
²¹³ Bi	0.03	α , γ	5.84, 8.38	440(26%)
²²⁵ Ac	10	α	5.75, 6.36, 7.07, 8.38	-
¹¹¹ In	2.8	Auger e^- , γ	32	171(91%), 245(94%)
¹⁴² Pr	0.8	β^-	809	-
¹⁴³ Pr	13.6	β^-	215	-
¹⁴⁹ Pm	2.2	β^- , γ	364	286(3%)
¹⁵³ Sm	1.9	β^- , γ	224	103(29%)
¹⁵⁹ Gd	0.8	β^- , γ	303	364(12%)
¹⁶¹ Tb	6.9	β^- , γ	154	75(10%)
¹⁶⁶ Ho	1.1	β^- , γ	666	81(7%)
¹⁶⁹ Er	9.4	β^-	100	-
¹⁷⁵ Yb	4.2	β^- , γ	113	396(13%)
¹⁷⁷ Lu	6.7	β^- , γ	134	208(10%), 113(6%)

Slika 21. Neki od radionuklida koji se koriste u ciljanoj radioterapiji i njihove osobine

(Izvor: Zuzana Dvarakova, Production and chemical processing of ¹⁷⁷Lu for nuclear medicine at the Munich research reactor FRM-II, Technische Universitat Munchen, 2007)

Alfa emitujući radionuklidi su posebno važni u terapiji zbog njihovog visokog LET-a i visoke citotoksičnosti. Posebno se koriste pri terapiji jednoćelijskih kancerogenih ćelija u cirkulaciji ili terapiji malog broja kancerogenih ćelija u klasteru. Međutim, većina alfa emitera se raspada na dugoživeće radioaktivne potomke i zbog toga postoji samo mali broj radionuklida koji emituju alfa čestice, a da se primjenjuju u medicine.

5.4.Terapija Lutecijum 177

Lutecijum 177 je posljednjih godina postao obećavajući kratkoemitujući beta emiter u ciljanoj radioterapiji. Može se koristiti kao zamjena za Jod 131 (^{131}I) ili kao dopuna pri terapiji Itrijumom 90 (^{90}Y). Lutecijum 177 emituje niskoenergetske beta čestice i zbog toga je idealan pri terapiji mikrometastaznih oboljenja, gdje bi Itrijum 90 ošteti normalno okolno tkivo oko tumora. Pošto Itrijum 90 ne emituje gama zrake, obično se koristio zajedno sa Indijumom 111 (^{111}In), ali se Lutecijom 177 više koristi kao zamjena jer emituje gama zrake koji su energija koji su pogodni u dijagnostici. Jod 131 emituju gama zrake koji nisu baš pogodni u dijagnostici.

5.4.1.Terapija DOTA-konjugovanim peptidima

Radiofarmaci koji sadrže vezane ^{177}Lu i koji se koriste u ciljanoj radioterapiji su DOTA-konjugovani peptidi, kao što su $[\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]$ octreotide (DOTATOC) i $[\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]$ octreotate (DOTATATE) označeni sa ^{177}Lu . DOTATATE se koristi kod receptor pozitivnih tumora, to jest neuroendokrinih tumora. Neuroendokrini tumori su heterogena skupina zloćudnih tumora karakteriše različite prezentacije povezane sa indolentnim biološkim ponašanjem. Ovi tumori nastaju u neuroendokrinim ćelijama koje su raspoređene u nekoliko dijelova tijela. Najčešće lokalizacije gastroenteropankretnih tumora su tumori gušterače[22].

Terapija ^{177}Lu -DOTATOC (terapija peptidnim receptorima sa radioaktivnim izotopima-PRRT) je napredan oblik ciljanog liječenja neuroendokrinih tumora. Kod ove terapije, radioaktivni ^{177}Lu se veže za peptid DOTATOC, a koji se veže za receptore na ćelijama tumora. DOTATOC je sintetički peptid, koji je po građi identičan somatostatinu, peptid koji reguliše funkcije endokrinih ćelija. Da bi se utvrdilo prisustvo somatostatnih receptora u tumoru, pacijent se prvo dijagnostički pregleda pomoću SPECT/CT-a. ^{177}Lu -DOTATOC se obično primjenjuje intravenozno. Terapiju je često potrebno ponoviti, obično u nekoliko ciklusa, da bi se tijelo pacijenta moglo oporaviti. Tokom i nakon terapije, pacijent se redovno prati, da ne bi

došlo do neželjenih kontraindikacija. Neki od neželjenih efekata koji se mogu javiti su mučnina, umor, gubitak apetita, smanjenje broja krvnih ćelija, uticaj na funkciju bubrega.

5.4.2.Terapija PSMA

Ćelije raka prostate sadrže na svojoj površini enzim koji se zove prostata -specifičan membranski antigen ili PSMA. Ovaj enzim je prisutan u primarnom tumorskom tkivu, kao i u njegovim metastazama. ^{177}Lu -PSMA se koristi za ciljano liječenje zračenjem raka prostate. PSMA se veže za ^{177}Lu koji je beta emiter, radionuklidi se ubrizgavaju intravenozno nakon čega se veže za ćelije raka, koje emiteri postepeno počinju da uništavaju. Pošto ^{177}Lu prodire 1 do 2mm u okolno tkivo, smanjuje se oštećenje zdravog okolnog tkiva, koje je itekako prisutno kod konvencionalnog zračenja. PSMA je prvo otkriven u prostati i zato nosi naziv prostatski specifični membranski antigen, iako novija otkrića pokazuju da je to enzim pod nazivom fosfatna hidrolaza. Ovaj enzim se javlja i kod tumora nekih drugih organa, pa se ova terapija može koristiti i pri liječenju tih tumora[22].

Prije početka terapije, potrebno je obaviti dijagnostičke testove kako bi se utvrdilo prisustvo PSMA receptora u tumorima. Dijagnostička metoda koja se obično koristi je PET skeniranje. ^{177}Lu -PSMA se primjenjuje intravenozno, a terapija se obično sprovodi u nekoliko ciklusa, sa pauzama da bi se tijelo pacijenta moglo oporaviti. Neki od neželjenih efekata koji se mogu javiti su umor, mučnina, bolovi u stomaku, smanjenje broja crvenih i bijelih krvnih ćelija, uticaj na funkciju bubrega, pa se primjenjuju i mjere zaštite bubrega tokom terapije.

5.5.Proizvodnja Lutecijuma ^{177}Lu

Postoje dva načina za proizvodnje ^{177}Lu , direktan način zasnovan na neutronske iradijacije Lutecijuma i indirektan način zasnovan na neutronske iradijacije Iterbijuma koju prati radihemijska separacija ^{177}Lu od Yb[21].

5.5.1.Direktan način proizvodnje ^{177}Lu

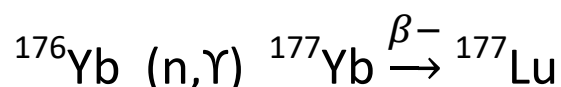
Zbog svoje velike mase, ^{177}Lu može biti direktno proizveden neutronske zahvatom ^{176}Lu u nuklearnom reaktoru.



Iradijacijom ^{176}Lu javlja se i dugoživeći ko-produkt $^{177\text{m}}\text{Lu}$ koji smanjuje radiativnu čistoću ^{177}Lu što komplikuje odlaganje radioaktivnog otpada ^{177}Lu u bolnicama.

5.5.2. Indirektan način proizvodnje ^{177}Lu

Alternativni način proizvodnje ^{177}Lu se sastoji od beta raspada ^{177}Yb , koji je nastao neutronskim zahvatom ^{176}Yb u nuklearnom reaktoru.



Da bi se izbjegli nusprodukti kao što su ^{169}Yb i ^{175}Yb izotopi, da bi se povećala efikasnost procesa, potrebno je koristiti obogaćen ciljani ^{176}Yb oksid. Obogaćen Iterbijum oksid do čistoće od 97% je komercijalno dostupan i koristi se za proizvodnju ^{177}Lu .

5.5.3. Priprema mete za iradijaciju

Lutecijum ^{177}Lu se proizvodi u nuklearnom reaktoru iradijacijom Lutecijuma ^{176}Lu ili Iterbijuma ^{176}Yb . Za iradijaciju koristi se meta od Lutecijum(III) oksid $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ ili Iterbijum(III) oksid $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$. Ovi oksidi se zatim potapaju u nitritnu kiselinu. To se postizalo dodavanjem male količine, oko 3.5M HNO_3 po masi oksida i zagrijavajući do 80°C u vodenoj kupki na oko 30 minuta i prilagođavajući koncentraciju kiseline na 0.5M HNO_3 dodavajući čistu vodu. Meta za iradijaciju se zatim priprema pipetiranjem rastvora u kvarcne ampule, sušenjem u pećnici i pečaćenjem ampula pomoću plamena. Na kraju se ampule dezinfikuju kuhanjem u 50% HCl [21].

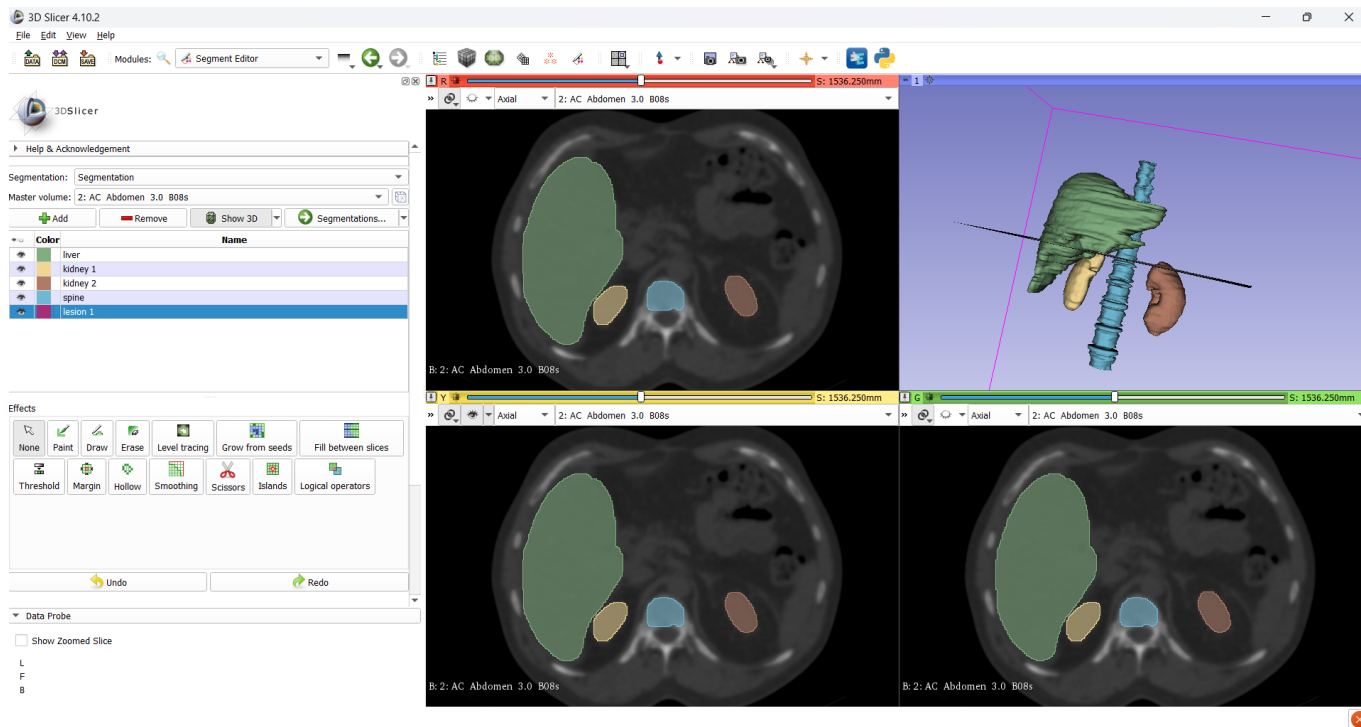
6. Metod rada

6.1. 3D slicer

3D slicer je platform otvorenog tipa koja se koristi u 34edicine za analizu i vizuelizaciju medicinskih slika. Najviše se koristi u oblasti radiologije, planiranja operacija i biomedicinskih istraživanja. Koristi se u oblasti obrazovanja za obuku studenata medicinskih disciplina.

Neke od mogućnosti koje pruža 3D slicer su:

- Segmentacija slika: Izolovanje specifičnih struktura iz slikovnih podataka kao što su MRI i CT skenovi.
- Vizuelizacija: Mogućnost kreiranja 3D modela iz 2D slika.
- Kvantitativna analiza: Mjerenje struktura i izračunavanje zapremine.



Slika 22. Radni prozor 3D slicera

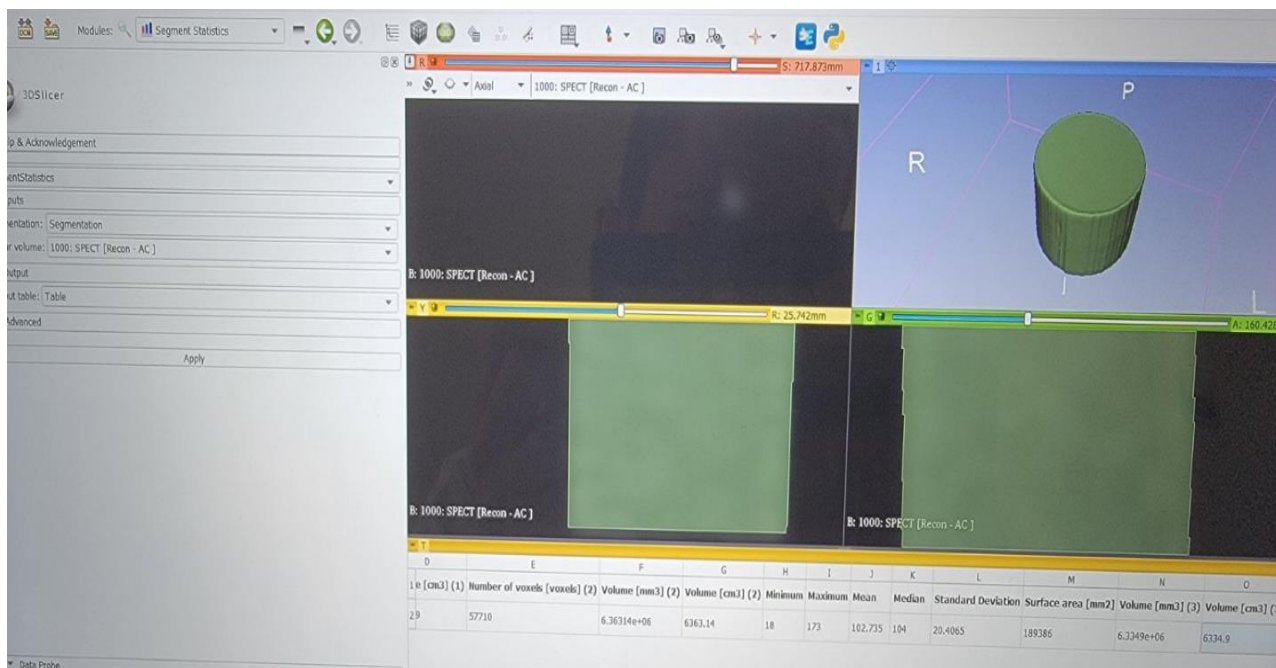
6.2. Mjerenja na homogenom fantomu

Za dobijanje korekcionog faktora koji nam je potreban za procjenu aktivnosti koristili smo podatke iz homogenog fantoma. Mjerenja homogenog fantoma smo vršili na SPECT/CT-u pri čemu je fantom bio napunjen rastvorom vode i ^{177}Lu . Početna aktivno ^{177}Lu je bila 14.79 mCi (547.23 MBq). Zapremina fantoma je 6800ml i pri tome smo dobili da je poznata koncentracija unutar fantoma 0.0805 MBq/ml.



Slika 23. Mjerenje homogenog fantoma na SPECT/CT-u

(Vlasništvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka)



Slika 24. Segmentacija homogenog fantoma u 3D sliceru

Rezultati mjerenja vršenih na homogenom fantom, koji su obrađeni u 3D sliceru su sljedeći:

Average	Volume[cm3]	Voxel per volume	Sum of counts[count]	Counts/volume [count/cm3]	Normalization [count/cm3]	Coefficient [MBq/count]
102.735	6311.49	783204	80462462.94	12748.57	0.0127	6.31

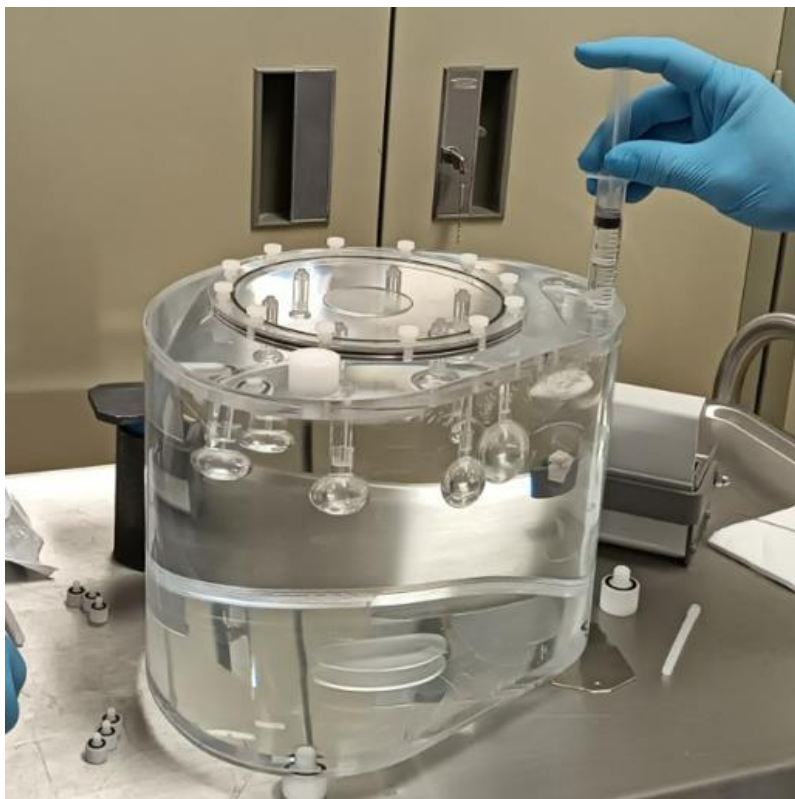
Tabela 1. Podaci za homogeni fantom

Korekcionni koeficijent smo dobili dijeljenjem koncentracije homogenog fantoma po jednom mL i normalizacionog faktora koji predstavlja broj count-a po jednom mL. Dakle, korekcionni koeficijent predstavlja aktivnost u MBq po jednom count-u [MBq/count].

6.3. Mjerenja na NEMA fantomu

Za dobijanje korekcionnog faktora bili su nam potrebni i podaci iz nehomogenog (PET, NEMA 2007/IECO fantoma). Mjerenja smo vršili na SPECT/CT-u sa rastvorom vode i ^{177}Lu početne aktivnosti 15.43 mCi (570.91 MBq). U unutrašnjosti NEMA fantoma nalazi se 6 sfera

različitih prečnika(d1=10mm, d2=13mm, d3=17mm, d4=22mm, d5=28mm i d6=37mm) koje smo ispunili rastvorom vode i ^{177}Lu . Ostatak fantoma smo ispunili rastvorom dosta manje koncentracije. Podatke dobijene skeniranjem fantoma na SPECT/CT-u smo obradili u 3D sliceru, crtajući segmente svih šest sfera pri čemu smo dobili podatke iz tabele 2.



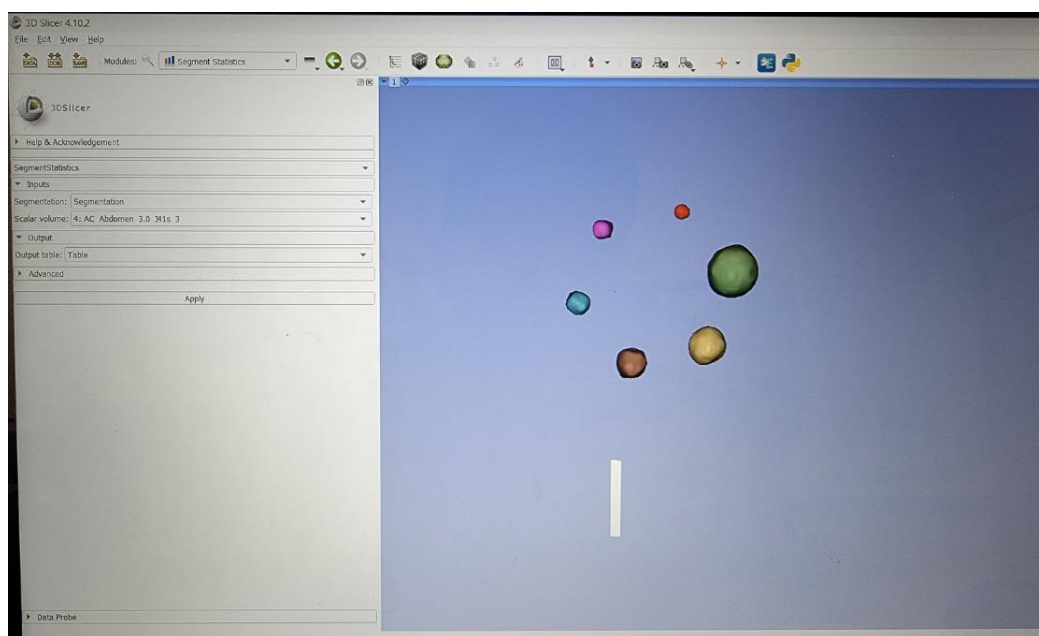
Slika 25. Ubrizgavanje ^{177}Lu u NEMA fantom

(Vlasništvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka)



Slika 26. Skeniranje NEMA fantoma na SPECT/CT-u

(Vlasništvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka)



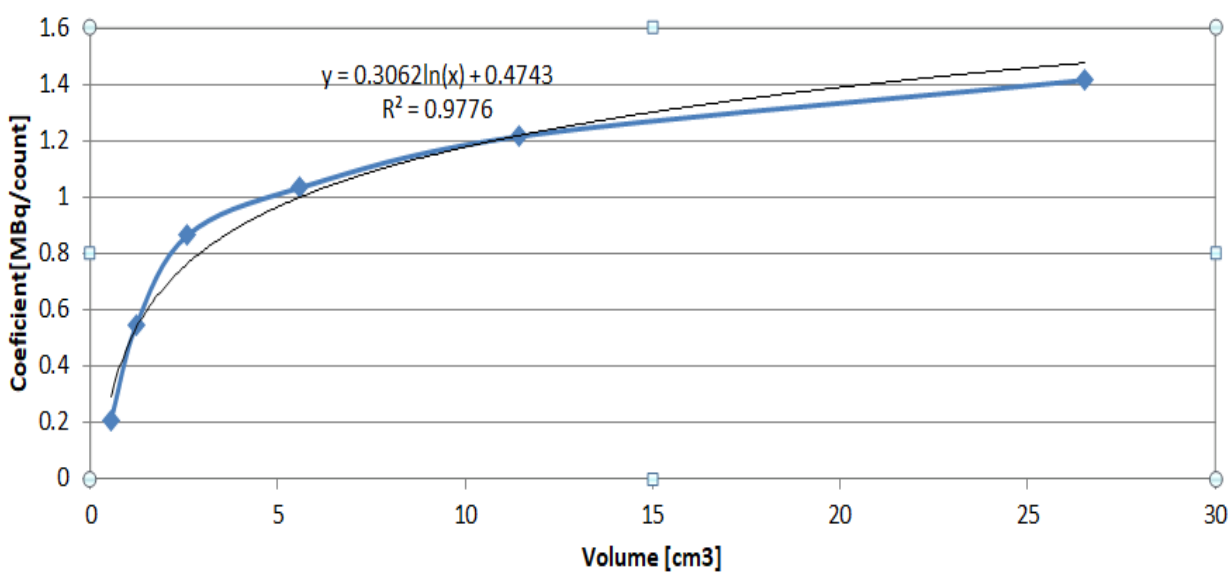
Slika 27. 3D prikaz sfera iz NEMA fantoma u 3D sliceru

Rezultati mjerenja dobijenih skeniranjem NEMA fantoma na SPECT/CT-u, koji su obrađeni 3D slicerom su sljedeći:

Sphere	Average	Volume[cm ³]	Voxel per volume	Sum of counts[count]	Counts/volume [count/cm ³]	Normalization [count/cm ³]	Known conc.	Coefficient [MBq/count]
1	3897.98	26.50	1923	7895815.54	282819.34	28.2819	19.96	1.42
2	3348.42	11.44	830	2779188.60	242946.68	24.2947	19.96	1.21
3	2847.53	5.58	405	1153249.65	206603.73	20.6604	19.96	1.03
4	2384.18	2.59	188	448225.84	172985.37	17.2985	19.96	0.87
5	1508.34	1.23	89	134242.26	109438.11	10.9438	19.96	0.55
6	574.95	0.55	40	22998	41715.72	4.1716	19.96	0.21

Tabela 2. Podaci dobijeni iz NEMA fantoma

Na grafiku 1. je prikazana raspodjela koeficijenta sa zapreminom.



Grafik 1. Odnos zapremine i kalibracionog koeficijenta

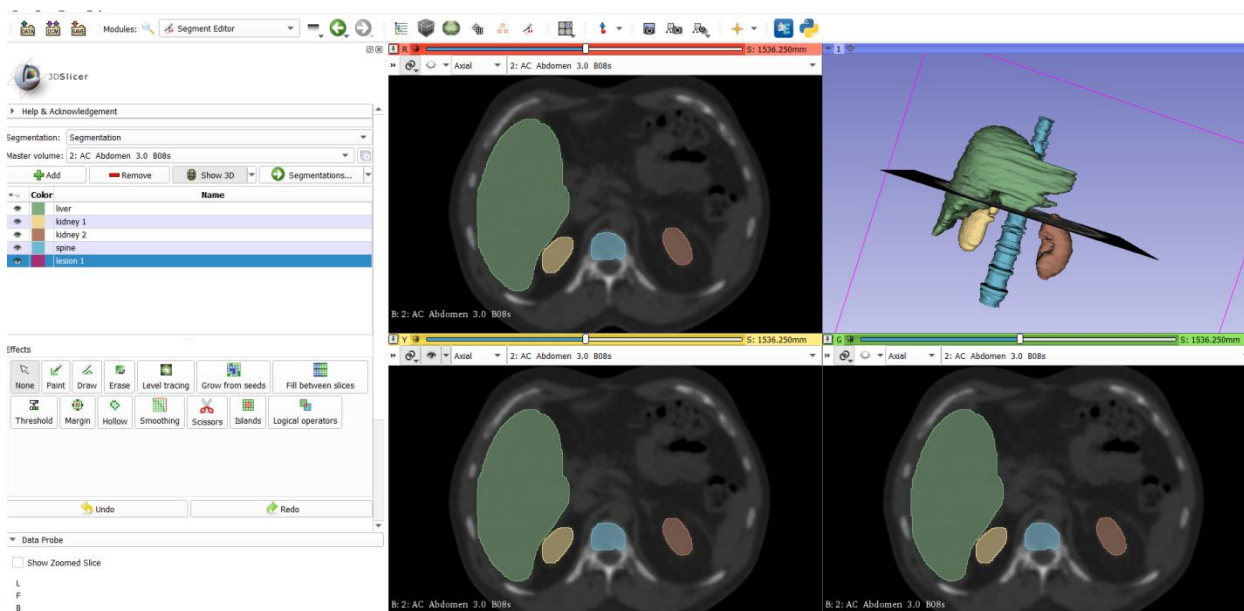
7.Procjena doze za pacijente

U ovom radu smo koristili podatke sa SPECT/CT-a za tri pacijenta. Pacijenti su liječeni na Univerzitetском kliničkom centru Republike Srpske u Banjoj Luci. Na osnovu slika dobijenih sa SPECT/CT-a, crtali smo pojedine organe u 3D sliceru (jetru, bubrege, kičmu i lezije u jetri) i na osnovu podataka dobijenih u 3D sliceru i korekcionog faktora dobijenog iz homogenog fantoma vršili smo procjenu aktivnosti u pojedinačnim organima.

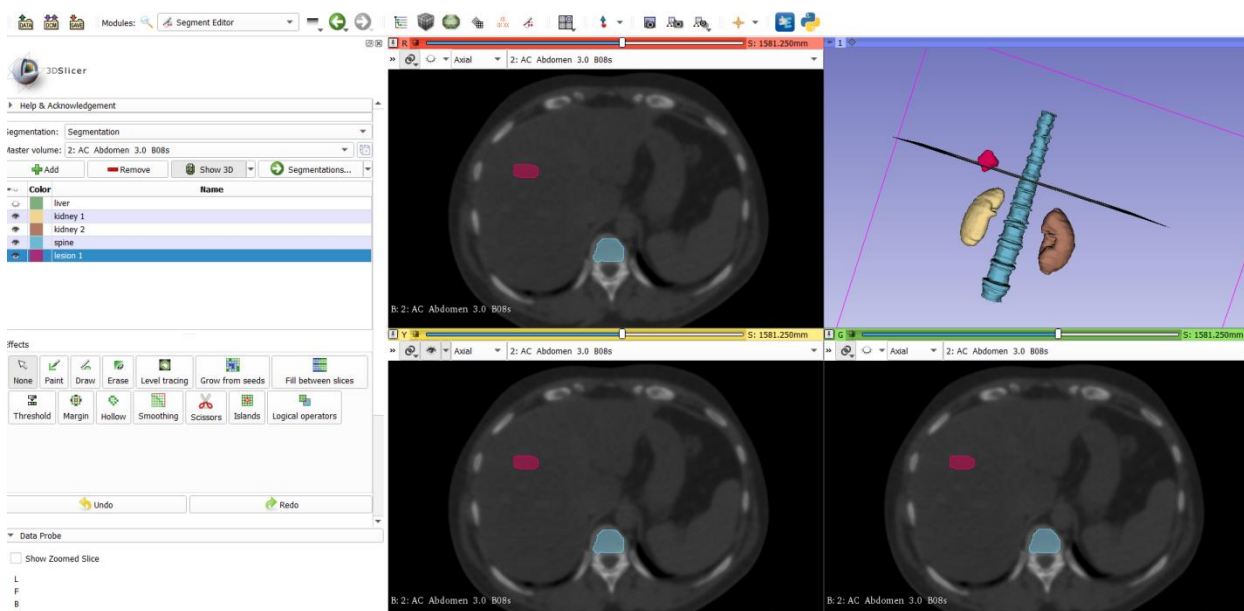
7.1.Pacijent 1

DICOM podaci sa SPECT/CT-a za prvog pacijenta su importovani u 3D slicer, gdje je rađena segmentacija, odnosno iscrtavanje pojedinih organa, kao što su jetra, bubrezi, dio kičmenog stuba i lezije u jetri. Iscrtavanja su vršena sa slikama sa CT-a, zbog bolje prostorne rezolucije, ali su nakon toga proračuni koje vrši 3D slicer vršeni na osnovu slika SPECT-a, da bi se mogao dobiti tačan broj count-a u iscrtanoj zapremini. Podaci dobijeni na ovaj način su se kombinovali sa podacima dobijenim iz homogenog fantoma i na taj način se vršila procjena aktivnosti u pojedinim organima.

Postupak segmentacije je vidljiv na slici 28. Na slici se vide iscrtani organi (jetra-zeleno, oba bubrega-žuto i smeđe, dio kičmenog stuba-plavo). Takođe, prisutna je i lezija u jetri koja se vidi na slici 29, nakon što „sakrijemo“ jetru.

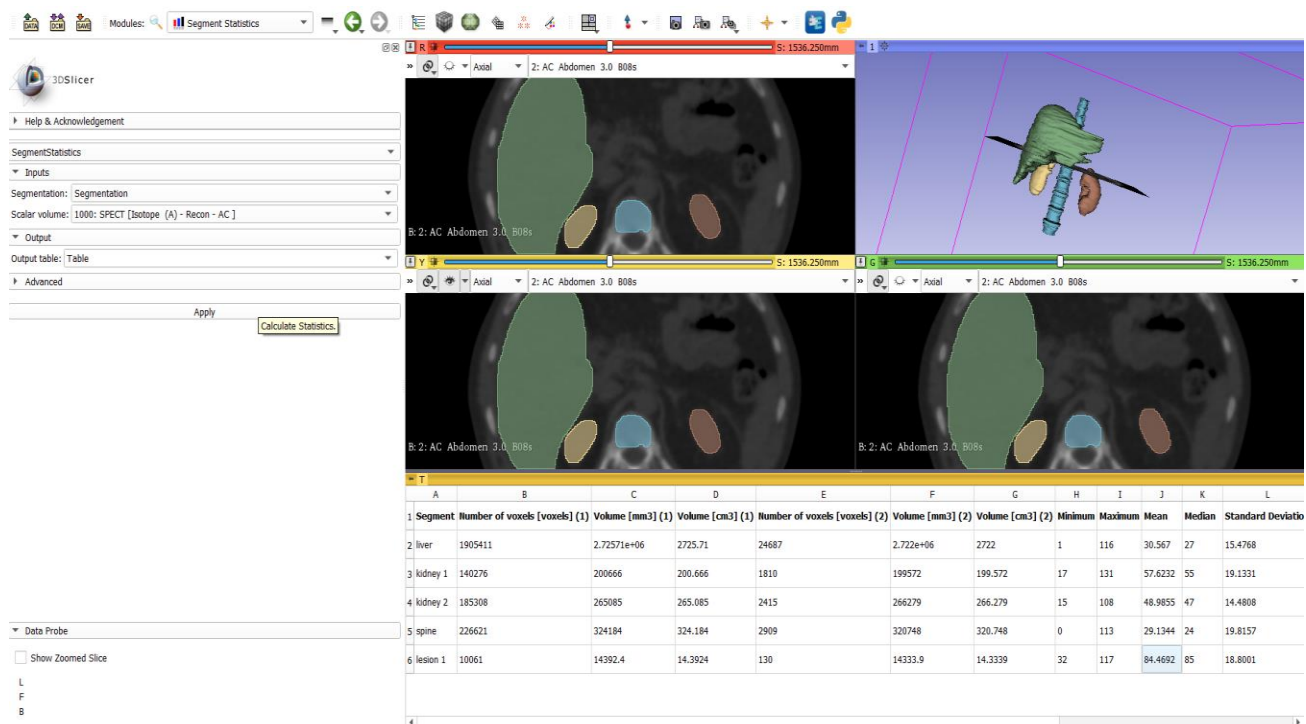


Slika 28. Segmentacija u 3D sliceru za prvog pacijenta



Slika 29. Segmentacija u 3D sliceru sa prikazanom lezijom u jetri

Nakon iscrtanih organa i dobijanja 3D modela organa, sljedeći korak je proračun u 3D sliceru pomoću alatke Quantification, Segment statistics. Ovaj korak je vidljiv na slici 30.



Slika 30. Kvantifikacija u 3D sliceru

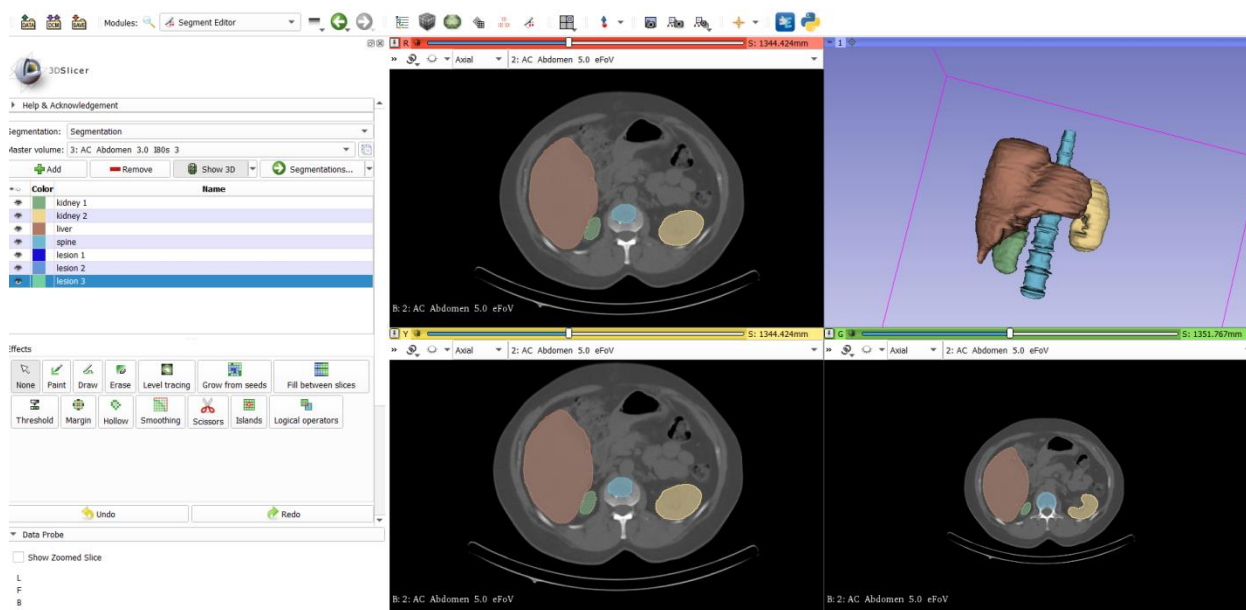
Podaci iz 3D slicera su korišteni da se procjeni aktivnost u pojedinim organima i lezijama. Procjenjena aktivnost se je prikazana u tabeli 3. Na osnovu podataka dobijenih iz 3D slicera, dobili smo broj count-a po jednom mL koji smo množili sa ukupnom zapreminom organa u mL i korekcionim faktorom koji predstavlja aktivnost po jednom count-u. Skraćivanjem mjernih jedinica dobije se aktivnost u datom organu ili leziji u MBq.

	Number of voxel [voxels]	Volume [cm3]	Mean	Total counts[count]	Conc. [count/mL]	Activity [MBq]
Kidney 1	140276	200.67	57.62	8083152.01	4.03	5.11
Kidney 2	185308	265.08	48.99	9077405.03	3.42	5.73
Liver	1915884	2740.69	38.84	59112684.94	2.16	37.31
Spine	226621	324.18	29.13	6602466.86	2.04	4.18
Lesion 1	10061	14.39	84.47	849844.62	5.91	0.54

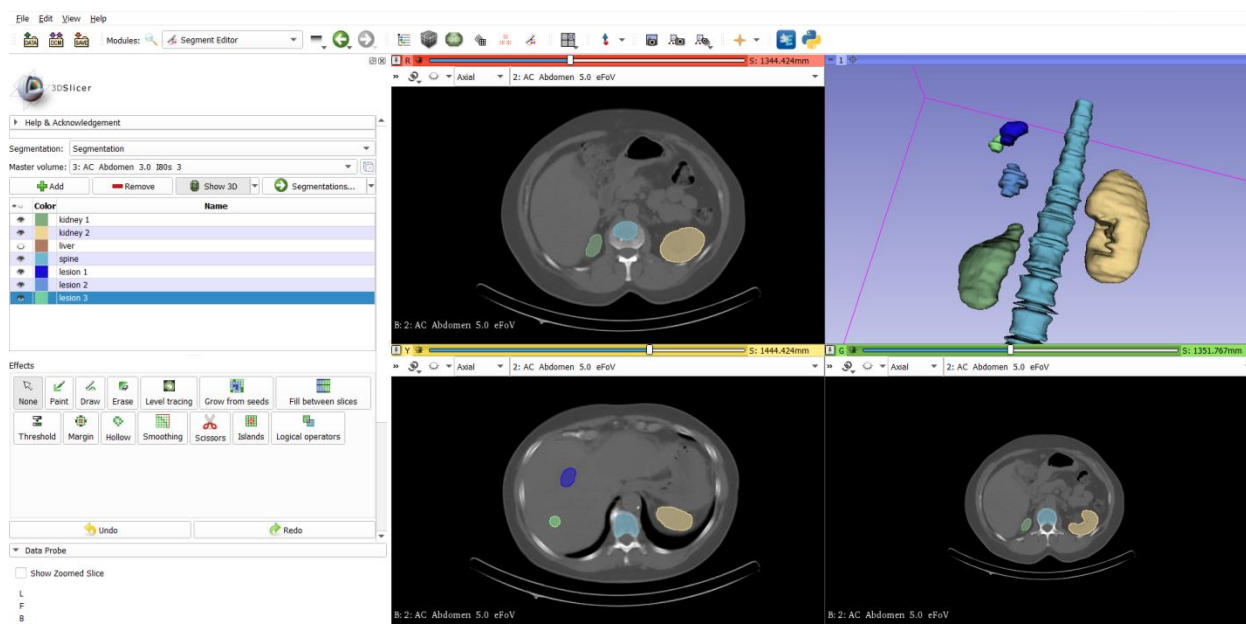
Tabela 3. Procjenja aktivnost za prvog pacijenta

7.2.Pacijent 2

Pri obradi podataka za drugog pacijenta korištena je ista metoda kao i za pacijenta broj jedan. DICOM fajl sa podacima pacijenta je eksportovan u 3D slicer i vršena je segmentacija kao na slici 31. Kod ovog pacijenta su primjećene 3 lezije (slika 32) koje su sve posebno označene i proračunata je aktivnost u svakoj leziji.

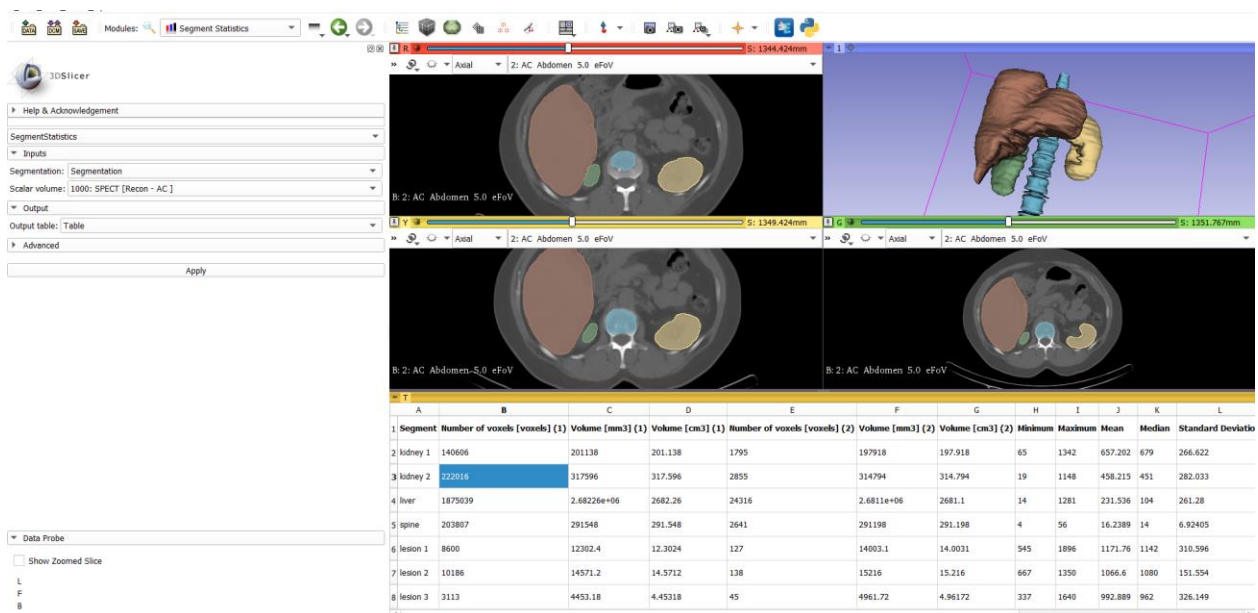


Slika 31. Segmentacija u 3D sliceru za drugog pacijenta



Slika 32. Segmentacija lezija

Nakon odrađene kvantifikacije dobijeni su sljedeći podaci kao na slici 29.



Slika 33. Kvantifikacija

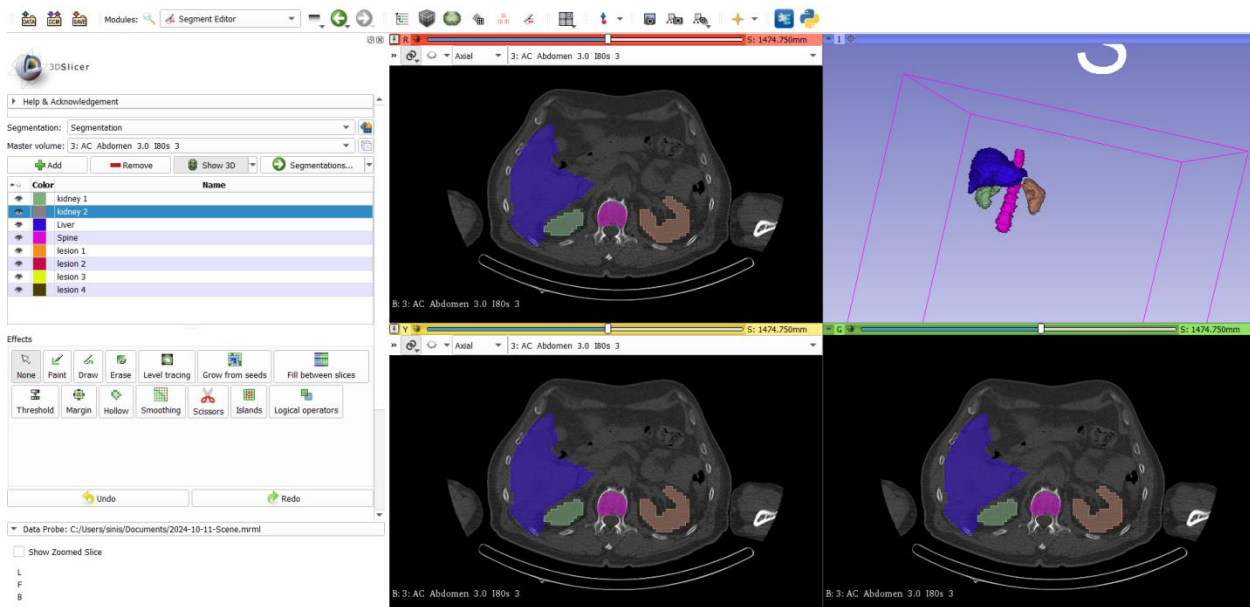
Dobijeni podaci su dalje korišteni i procjenjena aktivnost u pojedinim organima i lezijama je vidljiva u tabeli 4.

	Number of voxel [voxels]	Volume [cm3]	Mean	Total counts[count]	Conc. [count/mL]	Activity [MBq]
Kidney 1	140606	201.14	657.20	92406544.41	45.94	58.33
Kidney 2	222016	317.59	458.21	101731061.40	32.01	64.22
Liver	1875039	2682.26	231.54	434139029.90	16.19	274.05
Spine	203807	291.55	16.24	330961.49	1.16	2.09
Lesion 1	8600	12.30	1171.76	10077136.00	81.91	6.36
Lesion 2	10186	14.57	1066.60	10864387.60	74.56	6.86
Lesion 3	3113	4.45	992.89	3090863.46	69.41	1.95

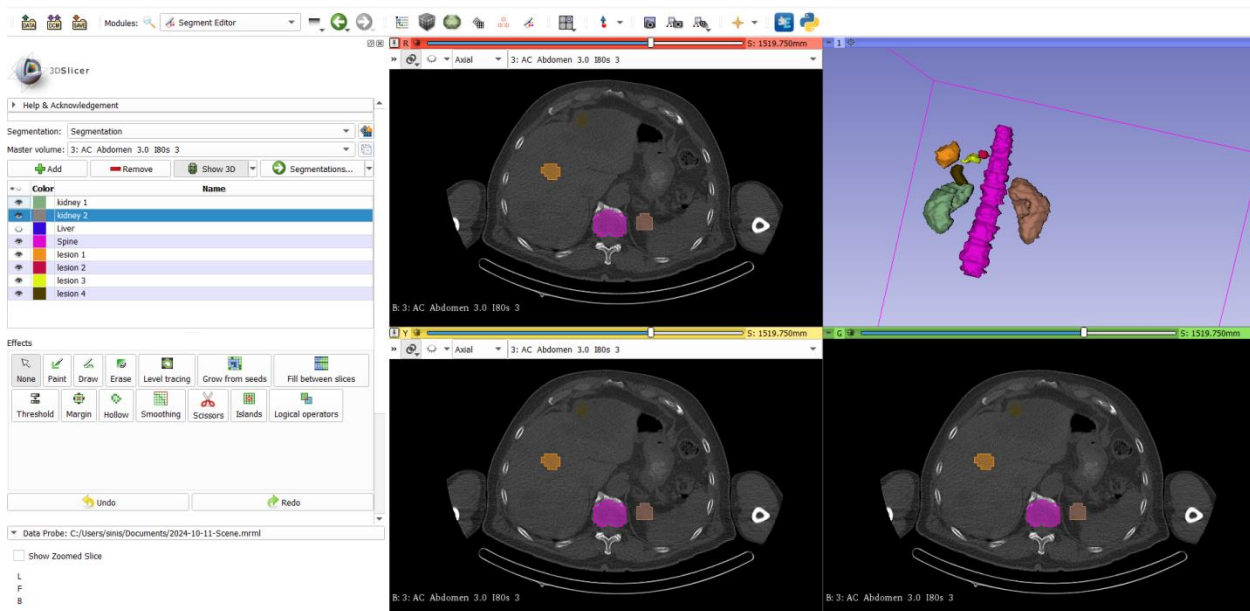
Tabela 4. Procjena aktivnosti za drugog pacijenta

7.3.Pacijent 3

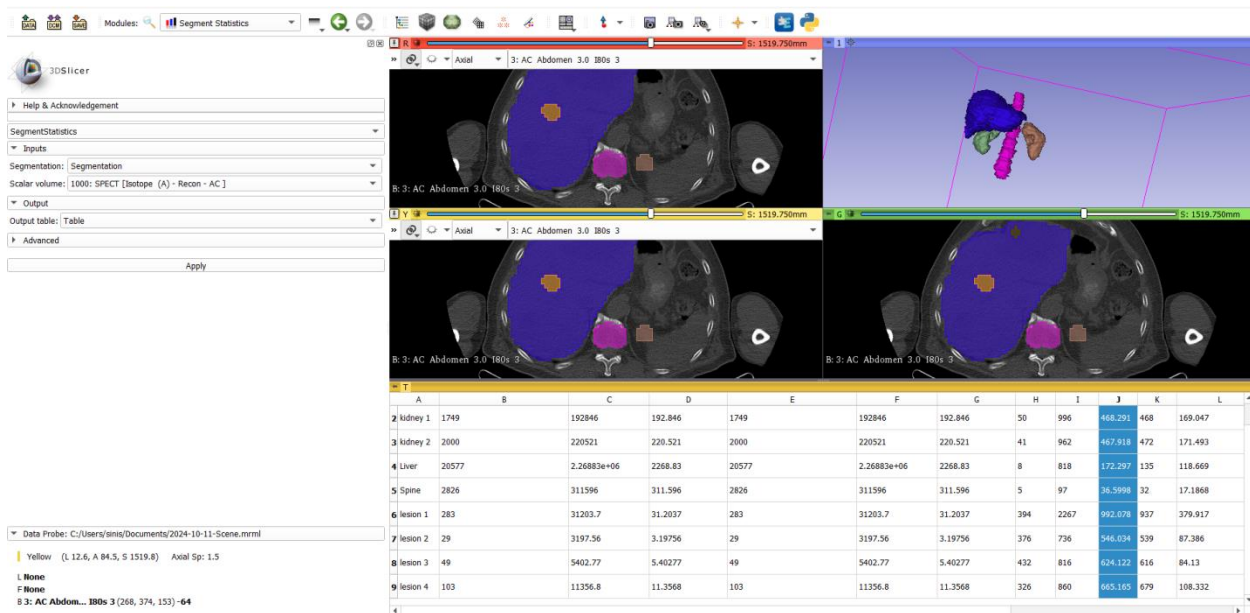
Kao i za prethodna dva pacijenta, ista metoda je korištena i kod pacijenta broj 3.



Slika 34. Segmentacija u 3D sliceru za pacijenta 3



Slika 35. Segmentacija sa prikazanim lezijama



Slika 36. Kvantifikacija

Na osnovu podataka iz 3D slicera, ponovo je vršena procjena aktivnosti u iscrtanim organima i lezijama. Ovoga puta su uočene četiri lezije.

	Number of voxel [voxels]	Volume [cm3]	Mean	Total counts[count]	Conc. [count/mL]	Activity [MBq]
Kidney 1	1749	192.29	468.29	819040.96	0.42	0.51
Kidney 2	2000	220.52	467.92	935836.00	0.42	0.59
Liver	21053	2321.32	187.55	3948511.20	0.17	2.49
Spine	2826	311.60	36.60	103431.04	0.03	0.07
Lesion 1	283	31.20	992.08	280758.07	0.90	0.18
Lesion 2	29	3.20	546.03	15834.99	0.50	0.01
Lesion 3	49	5.40	624.12	30581.98	0.57	0.02
Lesion 4	103	11.36	665.16	68511.99	0.60	0.04

Tabela 5. Procjena doze za pacijenta broj 3

7.4.Uporedni pregled rasporeda doze

Uporedni pregled procjenje aktivnosti kod sva tri pacijenta može se vidjeti na tabeli 6.

	Activity patient 1[MBq]	Activity patient 2[MBq]	Activity patient 3[MBq]
Kidney 1	5.10	58.33	0.52
Kidney 2	5.73	64.22	0.59
Liver	37.31	272.05	2.49
Spine	4.17	2.09	0.07
Lesion 1	0.54	6.36	0.18
Lesion 2	-	6.86	0.01
Lesion 3	-	1.95	0.02
Lesion 4	-	-	0.04

Tabela 6. Uporedni prikaz rasporeda aktivnosti

8. Zaključak

U ovom radu je provedena procjena aktivnosti radionuklida ^{177}Lu u tumorskom tkivu i organima od značaja (jetra, bubrezi) sa ciljem poboljšanja terapijskih protokola u nuklearnoj medicini. Analizom gore navedenih podataka, utvrđeno je da ^{177}Lu pokazuje veliki potencijal u terapiji radionuklidima, zahvaljujući sposobnosti da se lokalizuje i zrači u tumorskom tkivu, čime smanjuje štetu na okolno zdravo tkivo.

Jedan od glavnih nedostataka ove metode koji može dovesti do pojave veće mjerne nesigurnosti je detaljno iscrtavanje pojedinih organa i lezija u 3D sliceru. Da bi što preciznije odredili zapreminu organa, potrebno je što preciznije poznavati njegove granice i ucrtati ih. Takođe je potrebno i mnogo vremena da bi se iscrtili veći organi, kao što je jetra, slice po slice. Detaljno poznavanje anatomije abdomena bilo bi jako korisno, radi tačnog poznavanja granica između ciljanog organa i ostalih organa.

Potrebna su dalja istraživanja i optimizacija metoda procjene i optimizacije doziranja, kako bi se postigao bolji terapijski ishod. Dalje, potrebno je uključivanje većeg broja pacijenata u buduće studije koji bi omogućili značajnije statističke zaključke i širu primjenu rezultata što bi moglo dovesti do kreiranja standardizovanih protokola za doziranje i terapiju radionuklidima.

Konačno, rezultati ovog istraživanja naglašavaju potencijal primjene ^{177}Lu u terapiji u nuklearnoj medicini, što otvara nove mogućnosti za efikasnije tretmane sa smanjenijim nuspojavama.

9.Literatura

- [1] <https://www.nemis.hr/index.php/radioaktivnost/prolaz-zracenja-kroz-materiju.html>
- [2] Knoll, G. F. Radiation Detection and Measurement. 4th edition, 2010.
- [3] Lazar Marinkov, Osnovi nuklearne fizike, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, 2010
- [4] Milica Stupar, Master rad, Određivanje HVL-a u oblasti zaštite od zračenja dozimetrijskom i spektroskopijskom metodom, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, 2022.
- [5] Jerrold T. Bushberg, J. Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt Jr, John M. Boone, The Essential Physics of Medical Imaging, University of California, Davis Sacramento, California, US, 2012. godina
- [6] Petrović B., Fizičke osnove radioterapije, Univerzitet u Novom Sadu, 2018.
- [7] E. J. Hall, A. J. Giaccia, Radiation Biophysics, Second edition, 1998.
- [8] T. Henriksen and H.D. Maillie, Radiation and Health, 2003.
- [9] fascia.com/genetika/osnovna-grada-nukleinskih-kiselina/
- [10] Nuclear medicine, Inside Radiology, <https://www.insideradiology.com.au./nuclear-medicine/>
- [11] Žigman B, Bokulić Z, Budanec T, Klinička nuklearna medicina, 2012.
- [12] Nuclear medicine, Johns Hopkins Medicine, <https://www.hopkinsmedicine.org/treatment-tests-and-therapies/nuclear-medicine>
- [13] D.L. Bailey, J. L. Humm, Nuclear Medice Physics, A Handbook for Teachers and Students, IAEA, Viena, 2014.
- [14] Josip Ujević, Diplomski rad, Uloga radiološkog tehničara u kontroli kvaliteta nuklearno medicinskih uređaja, Split, 2015
- [15] Nicholas Tsoulfanidis, Mesurment and Detection of Radiation, Second edition
- [16] Zimeras S., Virtual Simulation for Radiotherapy Treatment Using CT Medical Data, University of the Aegean, Department of Statistics and Assurance Sciences

- [17] Arandić D., Uticaj parametara ekspozicije i tehnike snimanja na pacijentnu dozu i kvalitet slike u kompjuterizovanoj tomografiji, Doktorska disertacija, Elektrotehnički fakultet Beograd, Beograd, Srbija, 2016.
- [18] Chun K.Kim, Katherine A. Zukotynski, SPECT and SPECT/CT- A Clinical Guide
- [19] my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/spect-scan
- [20] lenntech.com/periodic/elements/lu.htm
- [21] Zuzana Dvarakova, Production and chemical processing of ^{177}Lu for nuclear medicine at the Munich research reactor FRM-II, Technische Universitat Munchen, 2007.
- [22] ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587368/
- [23] minute-medical.com/hr/psma-terapija/
- [24] Flavio Forrer, Helena Uusijarvi, Danijel Storch, Treatment with ^{177}Lu -DOTATOC of Patients with Relapse of Neuroendocrine Tumors After Treatment with ^{90}Y -DOTATOC, The Journal of Nuclear Medicine, August 2005.
- [25] ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4775860/
- [26] Dresto-Alač B, Radiativnost, primjena u medicine
- [27] T.Henriksen and H.D. Maillie, Radiation and Health, 2003.
- [28] fascia.com/genetika/osnovna-grada-nukleinskih-kiselina/



Siniša Paspalj je rođen 04.01.1997. godine u Banjoj Luci. Pohađao je Gimnaziju u Banjoj Luci, osnovne studije je završio na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci, odsjek fizika. Master studije medicinske fizike je upisao na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu 2023. godine. Trenutno zaposlen na Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske u Banjoj Luci, Odjeljenje medicinske fizike i zaštite od jonizujućeg zračenja.

Univerzitet u Novom Sadu
Prirodno-matematički fakultet

Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj:

RBR

Identifikacioni broj:

IBR

Tip dokumenta: Monografska dokumentacija

TD

Tip zapisa: Tekstualni štampani materijal

TZ

Vrsta rada: Master rad

VR

Autor: Siniša Paspalj

AU

Mentor: Prof. dr Nataša Todorović, doc. Dr Siniša Stanković

MN

Naslov rada: Procjena aktivnosti ¹⁷⁷Lu u tumorskom tkivu

NR

Jezik publikacije: Srpski(latinica)

JP

Jezik izvoda: Srpski

JI

Zemlja publikovanja: Srbija

ZP

Uže geografsko područje: Vojvodina

UGP

Godina: 2024.

GO

Izdavač: Autorski reprint

IZ

Mjesto i adresa: Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

MA

Fizički opis rada: 9 poglavlja/55 strana/ 6 tabela/36 slika /1 grafik

FO

Naučna oblast: Fizika

NO

Naučna disciplina: Medicinska fizika

ND

Predmetna odrednica/
ključne riječi: Procjena doze, Lutecijum, 3D slicer, SPECT/CT

PO

Čuva se:	Biblioteka Departmana za fiziku, PMF-a u Novom Sadu
ČU	
Važna napomena:	Nema
VN	
Izvod:	Ovaj rad se bavi procjenom aktivnosti ^{177}Lu u tumorskom i zdravom tkivu. Prilikom procjene aktivnosti korišten je program 3D Slicer verzija 4.10.2. U radu su prikazani podaci procjene aktivnosti za lezije i organe(jetra, bubrezi i kičma) pri terapiji ^{177}Lu .
Datum prihvatanja teme od NN vijeća:	07.08.2024.
DP	
Datum odbrane:	25.11.2024.
DO	
Član komisije:	Prof. dr Nataša Todorović, doc. Dr Siniša Stanković, prof. dr Jovana Nikolov, prof. dr Silvija Lučić, prof. dr Ivana Ivana Stojković
KO	
Predsjednik:	Prof. dr Jovana Nikolov
Član:	Prof. dr Silvija Lučić, prof. dr Ivana Ivana Stojković
Predsjednik:	Prof. dr Nataša Todorović, doc. Dr Siniša Stanković

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF NATURAL SCIENCE AND MATHEMATICS

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document type: Monograph publication

DT

Type of record: Textual printed material

TR

Content code: Final paper

CC

Author : Siniša Paspalj

AU

Mentor: Professor, Ph.D. Nataša Todorović, Associate Professor, Ph.D.

MN Siniša Stanković

Title: Calculation of the Activity of ^{177}Lu in Tumor Tissue Therapy

TI

Language of text: Serbian(latin)

LT

Language of abstract: Serbian

LA

Country of publication: Serbia

CP

Locality of publication: Vojvodina

LP

Publication year: 2024

PY

Publisher: Author's reprint

PU

Publication place: Faculty of Science, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

PP

Physical description: 9 chapters/55 pages/ 6 tables/36 picture/1 graph

PD

Scientific field: Physics

SF

Scientific discipline: Medical physics

SD

Subject/key words: Activity assessment, Lutetium, 3D slicer, SPECT/CT

SKW

UC

Holding data:	Library of Department of Math and Informatics, Trg Dositeja
HD	Obradovića 4, Novi Sad
Note:	None
N	
Abstract:	This paper describes assessment of the activity of ^{177}Lu in tumor tissue. 3D slicer was used in this paper, version 4.10.2. The paper presents the results of the assessment, i.e. the estimated values of the activity in tumor and healthy tissue.
Accepted by the Scientific Board:	07.08.2024.
ASB	
Defended on:	25.11.2024.
DE	
Theses defend board:	Professor, Ph.D. Nataša Todorović, Associate Professor, Ph.D. Siniša Stanković, Professor, Ph.D. Jovana Nikolov, Professor, Ph.D. Silvija Lučić, Professor, Ph.D. Ivana Stojković
President:	Professor, Ph.D. Jovana Nikolov
Member:	Professor, Ph.D Silvija Lučić, Professor, Ph.D. Ivana Stojković
Mentor:	Professor, Ph.D. Nataša Todorović, Associate Professor, Ph.D. Siniša Stanković